

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



PROPOSTA DE *SCORE* CLÍNICO PARA A CONJUNTIVITE ALÉRGICA CANINA

ÉRICA MELISSA JARDIM GOMES

ORIENTADORA:  
Doutora Esmeralda Sofia da Costa Delgado

COORIENTADORA:  
Doutora Solange Judite Roque Coelho Alves  
Gil Neves

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



PROPOSTA DE *SCORE* CLÍNICO PARA A CONJUNTIVITE ALÉRGICA CANINA

ÉRICA MELISSA JARDIM GOMES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Luísa Mendes Jorge

VOGAIS:

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix  
Lourenço

Doutora Esmeralda Sofia da Costa Delgado

ORIENTADORA:

Doutora Esmeralda Sofia da Costa Delgado

COORIENTADORA:

Doutora Solange Judite Roque Coelho Alves  
Gil Neves

2020

Nome: Érica Melissa Jardim Gomes

Título da Tese ou Dissertação: Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2020

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

☒ Clínica

☐ Produção Animal e Segurança Alimentar

☐ Morfologia e Função

☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☐ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☒ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Resultados originais serão publicados em revista científica

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 2 de outubro de 2020

Assinatura:

Érica Gomes

Para a minha mãe

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Professora Esmeralda Delgado e à minha coorientadora, Professora Solange Neves por me terem guiado ao longo deste trabalho com toda a simpatia e disponibilidade. Agradeço a rapidez e prontidão com que me ajudaram a reorganizar o desenvolvimento desta dissertação dadas as limitações impostas pela pandemia covid-19 Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos e pelo enorme apoio ao longo deste período.

Ao Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA) pelo financiamento do projeto inicial desta dissertação de mestrado (CIISA MIMV 5), que infelizmente não foi possível concluir dada a situação de pandemia instalada.

A toda a equipa do hospital escolar da Faculdade de Medicina Veterinária. Todos os médicos, enfermeiros e auxiliares foram fundamentais na minha formação prática e teórica. Agradeço a disponibilidade com que me receberam e ensinaram em todos os serviços, sem a vossa ajuda não seria possível adquirir as capacidades que pude adquirir nestes 6 meses. Quero agradecer especialmente à Dra. Ana Marta Amorim, que com toda a simpatia conseguiu transmitir o máximo de conhecimentos em oftalmologia que podia adquirir neste tempo e que prontamente auxiliou a colheita de casos clínicos incluídos neste estudo. Agradeço à Dra. Rita Rosa e Dra. Ana Reisinho, que estiveram sempre disponíveis para ajudar na colheita de casos para a minha dissertação. À Professora Ana Mafalda Lourenço por disponibilizar os registos do serviço de dermatologia. Aos meus colegas estagiários por toda a interajuda e companheirismo destes meses.

Aos meus amigos e companheiros destes 6 anos: Joana Martins, Bernardo Branco, Francisco Coelho, Marta Dinis, João Osório, Miguel Bento, Helena Roque, Diogo Nascimento, Duarte Afonso, Ana Ribeiro, Sofia Castro, Rita Melo, Mariana Leitão e Diogo Faria. Obrigada por toda amizade e bons momentos.

Aos meus pais porque sem eles esta aventura não seria possível. À minha mãe por ter sido o meu maior apoio nos melhores e nos piores momento deste longo percurso e por ser um exemplo de dedicação e trabalho. Ao Daniel por ser um enorme apoio, estar sempre presente e conseguir sempre fazer-me rir.

Aos melhores cães do mundo, o meu doce e velhinho Chocolate que me acompanha desde bem antes do início desta aventura e que tantas vezes pacientemente serviu de “modelo” de estudo e o meu Brownie que é capaz de alegrar o mundo com a sua energia. À minha gata Oreo que nada pacientemente me foi ensinando os limites dos gatos.

## **Resumo**

### **Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina**

A conjuntivite alérgica canina (CAC) é uma das manifestações oculares mais frequentemente associada à dermatite atópica canina (DAc), sendo muitas vezes subdiagnosticada. É uma das principais causas de conjuntivite e um dos diagnósticos diferenciais mais importantes de “olho vermelho” no cão. Dada a ausência de critérios clínicos de diagnóstico e caracterização desta doença e à consequente inexistência de protocolos terapêuticos padronizados, os animais com CAC, podem apresentar sintomatologia crónica com eventuais sequelas oculares e desconforto persistente.

O objetivo deste trabalho é propor uma grelha de classificação que permita caracterizar clinicamente a CAC, estadiar os pacientes, acompanhar a sua evolução clínica e resposta à terapêutica. Para além disso, propõem-se 3 abordagens clínicas diferenciadas consoante o score da doença. Foi realizado um estudo retrospectivo recorrendo aos registos clínicos de 122 cães diagnosticados com conjuntivite alérgica canina no Serviço de Oftalmologia do Hospital Escolar. Só foram incluídos os cães sujeitos a exames oftalmológicos e dermatológicos completos. Foram considerados seis sinais clínicos para a caracterização da doença e estadiamento clínico: quemose, hiperémia, prurido, epífora, corrimento ocular e queratite que foram classificados de 0 (ausente) a 3 (grave), de acordo com a gravidade apresentada. O somatório da pontuação atribuída a cada sinal clínico permitiu obter um grau de gravidade compreendido entre 1 e 18 (OS=  $6,54 \pm 2,90$ ; OD=  $6,57 \pm 2,90$ ). A análise estatística dos registos permitiu concluir que os quadros clínicos de CAC mais frequentes são os moderados (64%) e que a tríade: quemose (84%), hiperémia (83%) e prurido (79%) são os sinais clínicos mais prevalentes. Dos cães avaliados 55% apresentavam um quadro composto por, pelo menos, estes 3 sinais clínicos. À tríade seguiu-se a epífora (69%) e o corrimento ocular (62%). A queratite foi o sinal clínico menos frequente (15%) e foram-lhe atribuídos maioritariamente graus ligeiros. No entanto, parece estar correlacionada com a gravidade e cronicidade da CAC (OD:  $p\text{-value}= 0.001$  e  $\rho= 0.29$ ; OS:  $p\text{-value}= 0.02$  e  $\rho= 0.21$ ). Os quadros lesionais de DAc foram avaliados com recurso ao CADESI-03 e CADESI-04. Apesar da maioria dos cães apresentar DAc concomitante, os respetivos scores não estão correlacionados ( $p\text{-value}=0.4$ ).

Com este trabalho propusemos um score clínico para a classificação da gravidade da CAC que considera três graus: ligeiro, moderado e grave, bem como protocolos terapêuticos ajustados. Pretendemos contribuir para a padronização dos critérios clínicos de diagnóstico, classificação e abordagem terapêutica da CAC, o que potencialmente será útil no tratamento, prognóstico e qualidade de vida destes doentes.

**Palavras-Chave:** Score Clínico, Conjuntivite Alérgica Canina

## **Abstract**

### **Proposal of a clinical score for canine allergic conjunctivitis**

Canine allergic conjunctivitis (cAC) is one of the most frequent ocular manifestations associated with canine atopic dermatitis (cAD) and is often underdiagnosed. It is one of the main causes of conjunctivitis and differential diagnoses of "red eye" in dogs. Given the absence of clinical diagnostic criteria and characterization of this disease and the consequent inexistence of standardized therapeutic protocols, animals with cAC, may present chronic symptoms with possible eye damage and persistent discomfort.

The aim of this work is to propose a classification grid that allows for the clinical characterization of the cAC, the staging of these patients, the follow-up of their clinical evolution and response to therapy. In addition, 3 different clinical approaches are proposed depending on the disease severity. To elaborate the clinical score we used the clinical records of 122 dogs diagnosed with canine allergic conjunctivitis in the Ophthalmology Service of the Teaching Hospital. Only dogs that underwent full ophthalmological and dermatological examination were included. Six clinical signs were considered for disease characterization and clinical staging: chemosis, hyperemia, pruritus, epiphora, ocular discharge and keratitis, which were classified from 0 (absent) to 3 (severe) according to their severity. The sum of the scores assigned to each clinical sign allowed a quantitative value between 1 and 18 for the severity of cAC to be obtained (OS=  $6,54 \pm 2,90$ ; OD=  $6,57 \pm 2,90$ ). The statistical analysis of the records showed that the most frequent clinical pictures of cAC were moderate (64%) and that the triad: chemosis (84%), hyperemia (83%) and pruritus (79%) were the most prevalent clinical signs. Of the evaluated dogs 55% presented with at least these 3 clinical signs. The triad was followed by the epiphora (69%) and eye discharge (62%). Keratitis was the least frequent clinical sign (15%) and was mostly attributed to milder stages. However, it seems to be correlated with the severity and chronicity of cAC (OD: p-value= 0.001 and rho= 0.29; OS: p-value= 0.02 and rho= 0.21). cAD lesions were assessed using CADESI-03 and CADESI-04. Although most dogs presented with concomitant cAD the severity of both diseases was not correlated (p-value=0.4).

With this work we proposed a clinical score for the cAC that considers three stages and for each of these a therapeutic protocol. We hope to contribute to a standardization of clinical criteria for diagnosis, classification and therapeutic approach of cAC, which will potentially be useful in the treatment, prognosis and quality of life of these patients.

**Keywords:** Clinical Score, Canine Allergic Conjunctivitis

## Índice

<b>Agradecimentos</b>	ii
<b>Resumo</b>	iii
<b>Abstract</b>	iv
<b>Lista de figuras</b>	vii
<b>Lista de tabelas</b>	viii
<b>Lista de gráficos</b>	ix
<b>Lista de abreviaturas:</b>	x
<b>Capítulo I - Relatório de estágio curricular</b>	1
<b>Capítulo II – Revisão Bibliográfica</b>	3
1. Introdução	3
2. Dermate Atópica Canina	4
3. Conjuntivite alérgica	8
3.1. Anatomia da conjuntiva	8
3.2. Fisiopatologia	9
3.2.1. Caracterização imunológica da conjuntivite alérgica canina	11
3.3. Sinais Clínicos	12
3.4. Diagnóstico	14
3.4.1. Diagnósticos diferenciais	17
3.5. Tratamento	18
4. Conjuntivite alérgica humana	23
4.1. Critérios de diagnóstico	24
4.2. Sistemas de classificação e scores clínicos	25
4.3. Tratamento	26
<b>Capítulo III – Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina</b>	29
1. Introdução	29
2. Objetivos	29
3. Materiais e Métodos	30
3.1. Amostra em estudo	30
3.2. Critérios de Inclusão na Amostra	30
3.3. Avaliação Dermatológica	30
3.4. Avaliação Oftalmológica	31
3.6. Análise Estatística	33
<b>Capítulo IV – Resultados</b>	35



1. Caracterização da amostra	35
2. Avaliação Dermatológica	35
3. Avaliação Oftalmológica	37
4. Correlação do score da conjuntivite alérgica canina com as sinais clínicos, sexo e idade	42
5. Relação entre o score da conjuntivite alérgica canina e o score da dermatite atópica – CADESI-03 e CADESI-04	42
6. Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina	43
7. Proposta de abordagem terapêutica de acordo com o score clínico para a conjuntivite alérgica canina	45
Capítulo V – Discussão	47
1. Caracterização da Amostra	47
2. Exame dermatológico	48
3. Exame oftalmológico	50
4. Relação entre o score da conjuntivite alérgica canina e o score da dermatite atópica – CADESI-03 e 04	51
5. Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina	52
6. Proposta terapêutica para a conjuntivite alérgica canina	54
7. Limitações do estudo	56
8. Perspetivas futuras	57
Capítulo VI – Conclusão	59
Bibliografia	61
Anexo I – Caracterização da Amostra	83
Anexo II – Avaliação dermatológica	86
Anexo III – Avaliação oftalmológica	89
Anexo IV – Score Clínico para a conjuntivite alérgica canina	98
Anexo V – Ficha clínica para a conjuntivite alérgica canina	101

## **Lista de figuras**

<b>Figura 1 - Sinais clínicos de CAC: Hiperémia, quemose e corrimento ocular (seta preta). Alteração da coloração do pêlo na região periocular (foto original da autora)..</b>	<b>14</b>
<b>Figura 2 - Eritema, hiperpigmentação e liquenificação em zonas características de dermatite atópica canina (axilas e abdomen), representando quadros graves de DAC (foto original da autora e foto gentilmente cedida pela professora Esmeralda Delgado).</b>	<b>36</b>
<b>Figura 3 - Alopecia periocular resultante de prurido intenso num cão com CAC (foto gentilmente cedida pela professora Esmeralda Delgado).....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 4 - Hiperémia conjuntival (foto original da autora).....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 5 - Quemose (foto original da autora) .....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 6 - Epifora marcada em cadela com CAC (foto original da autora). .....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 7 - Corrimento ocular seroso em cão com CAC (foto original da autora).....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 8 - Tríade da conjuntivite alérgica canina: hiperémia, quemose e prurido ocular (identificado nesta foto pela alopecia periocular) (foto gentilmente cedida pela professora Esmeralda Delgado).....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 9 - CAC Ligeira (foto gentilmente cedida pela professora Esmeralda Delgado).</b>	<b>44</b>
<b>Figura 10 - CAC Moderada (foto original da autora).....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 11 - CAC Grave com envolvimento da córnea (foto gentilmente cedida pela colega Marta Dinis). .....</b>	<b>44</b>

## **Lista de tabelas**

<b>Tabela 1 - Critérios de Favrot para o diagnóstico de dermatite atópica canina (Favrot 2009). O preenchimento de 5 dos 8 critérios corresponde a uma sensibilidade e especificidade de cerca de 80% para o diagnóstico de DAc.....</b>	<b>6</b>
<b>Tabela 2 - Critérios de diagnóstico Takamura et al. 2017.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 3 - Escala clínica de sintomas (Leonardi et al. 2012).....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela - 4 Proposta de tratamento do consensus para a conjuntivite alérgica (Sánchez-Hernández et al. 2015) .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 5 - Algoritmo de tratamento para a CAS e CAP, abordagem simplificada (Dupuis et al. 2020).....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 6 - Avaliação quantitativa dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica canina. A cada sinal clínico é atribuída uma pontuação 0-3. A pontuação máxima para cada olho é 18 pontos. ....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 7 - Score clínico da conjuntivite alérgica canina. Conversão da pontuação média dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica. ....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 8 - Score clínico para a conjuntivite alérgica canina ilustrado. ....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 9 - Proposta de protocolos terapêuticos ajustados ao score clínico da conjuntivite alérgica canina.....</b>	<b>46</b>

## **Lista de gráficos**

<b>Gráfico 1 - Distribuição da gravidade dos quadros clínicos de Dermatite Atópica. ....</b>	<b>36</b>
<b>Gráfico 2 - Distribuição da gravidade de cada sinal clínico para o olho direito e esquerdo.....</b>	<b>40</b>
<b>Gráfico 3 - Prevalência dos sinais clínicos. ....</b>	<b>41</b>
<b>Gráfico 4 - Correlação do score quantitativo da conjuntivite alérgica canina com a avaliação dermatológica realizada com recurso ao CADESI-03 e CADESI-04.....</b>	<b>43</b>
<b>Gráfico 5 - Distribuição da gravidade dos quadros clínicos de conjuntivite alérgica canina.....</b>	<b>45</b>

## Lista de abreviaturas:

BCC Blefaroconjuntivite de contacto

CA Conjuntivite alérgica

CAC Conjuntivite alérgica canina

CADESI *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*

CALT *Conjunctiva associated lymphoid tissue*

CAS Conjuntivite alérgica sazonal

CAP Conjuntivite alérgica perene

CPG Conjuntivite papilar gigante

DAC Dermatite atópica canina

GM-CSF Granulocyte Macrophage colony – stimulating factor

IgE Imunoglobulina E

IL Interleucina

INF Interferão

ITAEr Imunoterapia alérgico-específica *rush*

KCA queratoconjuntivite atópica

KCV queratoconjuntivite vernal

NK Natural Killer

OD Olho direito

OS Olho esquerdo

OU Dois olhos

mAb Anticorpo monoclonal

qRT-PCR Reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real

Th Linfócito T helper

TNF- $\alpha$  Tumor necrosis factor alpha

## Capítulo I - Relatório de estágio curricular

A aluna realizou um estágio curricular de 6 meses, perfazendo um total de 1055 horas, iniciado a 2 de setembro de 2019 e terminado a 29 de fevereiro de 2020, no hospital escolar veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-UL). Durante este período completou as seguintes rotações clínicas: Radiologia, Oftalmologia, Medicina Interna, Medicina Geral, Unidade de isolamento de Doenças Infecciosas, Cirurgia, Ecografia, Dermatologia, Oncologia e Internamento.

Na Radiologia (80h), a aluna acompanhou a realização de radiografias e tomografias axiais computadorizadas, desenvolvendo capacidades de interpretação de imagem, posicionamento correto dos animais para os exames e ainda conhecimentos de anestesia.

No serviço de Oftalmologia (112h), participou em consultas e cirurgias de especialidade. Acompanhou cirurgias de facoemulsificação, correção de síndrome ocular braquicefálica, cirurgias de correção de pálpebras, *flaps* conjuntivais, remoção de quisto dermóide, entre outras. Nas consultas acompanhou os pós-cirúrgicos das respetivas cirurgias e casos clínicos de conjuntivite, uveíte, glaucoma, cegueira súbita, luxações da lente, úlceras de córnea, atrofia progressiva da retina, entre outras doenças oftalmológicas. Teve também a oportunidade de acompanhar a realização de exames complementares de diagnóstico como ecografia ocular e eletrorretinografia.

No serviço de Medicina Interna (80h), a aluna acompanhou maioritariamente casos referenciados na área da gastroenterologia, endocrinologia e medicina respiratória. Melhorou as suas capacidades de seleção de exames complementares/plano de diagnóstico e de elaboração de listas de diagnósticos diferenciais. Acompanhou a realização de endoscopias digestivas altas, colonoscopias, rinoscopias e broncoscopias.

Na Medicina Geral (224h), acompanhou a realização de protocolos de vacinação e desparasitação, situações de urgências e consultas nas mais diversas áreas clínicas.

Na Unidade de Isolamento de Doenças Infecciosas (63h), aprendeu a realizar as atividades inerentes ao internamento de acordo com os protocolos de segurança da unidade e acompanhou casos clínicos de doenças infetocontagiosas e zoonoses, de que são exemplos parvovirose, panleucopénia, peritonite infecciosa felina, leptospirose, doenças de trato respiratório e infeções por bactérias multirresistentes. Teve também a oportunidade de participar numa discussão de casos clínicos elaborada pelos estagiários da unidade.

Na Cirurgia (168h), a aluna realizou colocação de cateteres endovenosos, intubação, tricotomia, preparação de campo cirúrgico e sedação dos animais. Acompanhou as

anestesias e aprendeu a selecionar os protocolos de anestesia adequados a cada animal de acordo com as características médicas individuais. Participou em cirurgias eletivas como ovariohisterectomias e orquiectomias, em cirurgias de tecidos moles como mastectomias, enterotomias e remoção de massas, cirurgias ortopédicas e procedimentos de odontologia. Fez a receção dos animais para os procedimentos cirúrgicos e transmissão das indicações da alta médica aos tutores.

Na Ecografia (64h), assistiu maioritariamente a ecografias abdominais e algumas ecocardiografias. Aprendeu a localizar e identificar os diferentes órgãos/estruturas e a reconhecer o aspeto normal de cada órgão. Elaborou listas de diagnósticos diferenciais para as alterações encontradas nos diversos exames. Realizou cystocenteses e participou na drenagem de derrames cavitários, punções de linfonodos, massas e órgãos.

No serviço de Dermatologia (24h), a aluna acompanhou os procedimentos de diagnóstico e a elaboração de planos terapêuticos sobretudo para casos de dermatite atópica e otites. Realizou tricogramas, citologias por aposição/fita-cola e zaragatoas auriculares.

Na Oncologia (72h), acompanhou consultas de especialidade e os tratamentos de quimioterapia. Nas consultas acompanhou o processo de diagnóstico de tumores, a seleção de terapêuticas quimioterápicas adequadas para os tumores identificados de acordo com as características de cada doente e o manejo de efeitos secundários à terapêutica. Na quimioterapia, realizou hemogramas pré-quimioterapia, auxiliou a preparação e administração dos fármacos e monitorização dos animais.

No internamento geral (168h), realizou exames físicos completos, medições de pressão arterial, medições de glicémia, monitorização de fluidoterapia e as suplementações necessárias, algaliação e monitorização de produção urinária, monitorização de transfusões sanguíneas e fez a administração de medicação. Realizou também cuidados básicos de higiene dos animais, alimentação e passeios. Acompanhou os casos clínicos, a sua investigação e discussão nas passagens de casos.

Ao longo do estágio curricular fez também uma comunicação oral na Disciplina Opcional Repercussões Oculares de Doenças Sistémicas com o tema «Conjuntivite Alérgica Canina (CAc)».

## Capítulo II – Revisão Bibliográfica

### 1. Introdução

A conjuntivite alérgica (CA) é a forma mais comum de alergia ocular em medicina humana (Dupuis et al. 2020), sendo muitas vezes acompanhada por rinite. No entanto, também surge de forma isolada (Singh et al. 2010). Um terço da população humana é afetado por alguma forma de alergia, sendo que destes 40% a 60% apresentam manifestações oculares (Leonardi 2013). Quando questionados, 40% dos Americanos disseram já ter experienciado pelo menos um sintoma compatível com alergia ocular e 6% apresentou em exclusivo sinais oculares de alergia (Singh et al. 2010). Em medicina humana é bem conhecido o impacto que esta doença tem na qualidade de vida dos doentes ao causar alterações na visão e ao dificultar as tarefas diárias habituais (Leonardi 2013). Um olho vermelho e pruriginoso é descrito por estes doentes como a segunda manifestação alérgica que mais perturba a sua qualidade de vida, só ultrapassada pela congestão nasal (Bielory et al. 2014).

Nos cães, a conjuntivite alérgica pode surgir sem outras manifestações alérgicas ou em conjunto com a dermatite atópica (Peña and Leiva 2008). Além da conjuntiva, podem estar afetadas as pálpebras e a córnea, podendo o quadro clínico apresentado variar de ligeiro a muito grave (Bielory 2010). Estima-se que 30%-50% dos cães com dermatite atópica apresente conjuntivite alérgica (Scott 1981; Willemse and Van Den Brom 1983; Willemse 1984). Os sinais clínicos apresentados por estes animais incluem: hiperemia conjuntival, quemose, prurido, epífora, corrimento ocular e queratite (Lourenço-Martins et al. 2011). Em medicina humana a percentagem de casos com CA diagnosticados em pacientes atópicos depende grandemente da especialidade médica, estando os oftalmologistas mais habilitados a diagnosticar formas menos exuberantes de doença (Bonini 2006). O diagnóstico dos cães também depende grandemente da especialidade do médico veterinário que o avalia, isto levanta a suspeita de que a conjuntivite alérgica canina esteja subdiagnosticada, tal como acontece na medicina humana ( Lourenço-Martins et al. 2011).

Na medicina humana têm sido propostos diversos critérios de diagnóstico, classificação e scores clínicos para a conjuntivite alérgica, ao longo dos últimos anos, bem como diferentes estratégias terapêuticas ajustadas à sintomatologia e à gravidade do quadro clínico apresentado pelo doente. Em medicina veterinária, até à data, desconhece-se qualquer proposta semelhante para a conjuntivite alérgica canina. Estas ferramentas poderiam facilitar o diagnóstico e o tratamento da conjuntivite alérgica canina.



## 2. Dermatite Atópica Canina

Na sequência da relevância da dermatite atópica no âmbito da conjuntivite alérgica, esta doença será abordada sucintamente para uma melhor compreensão do quadro clínico dos doentes com conjuntivite alérgica.

Alguns animais respondem ao contacto com antígenos do seu ambiente de uma forma extremamente exagerada, baseada numa resposta Th2 e, portanto, numa grande produção de IgE. Esta resposta baseada numa hipersensibilidade do tipo I é resultado de uma interação entre a genética do próprio animal e do ambiente em que vive. Os animais que apresentam este tipo de resposta são conhecidos como alérgicos e o quadro clínico apresentado é denominado atopia (Tizard 2013).

A dermatite atópica canina (DAc) é uma doença cutânea alérgica, inflamatória e pruriginosa com base genética e um quadro clínico característico (Halliwell 2006). Geralmente esta doença é associada à produção de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (Halliwell 2006). Atualmente, as verdadeiras prevalência e incidência da dermatite atópica na população canina permanecem pouco conhecidas. No entanto, a indicação é de que afeta 3-15% da população canina (Reedy et al. 1997 citado por Jaeger et al. 2010<sup>1</sup>).

Um número significativo de cães com dermatite atópica tem também conjuntivite alérgica, e esta combinação de doenças alérgicas está descrita há muito tempo no cão (Wittich 1941). Dos cães com dermatite atópica, 30% apresenta conjuntivite concomitante (Willemse and Van Den Brom 1983) a 50% (Scott 1981; Willemse 1984). Se considerarmos a conjuntivite sazonal (primavera/verão), a percentagem de cães atópicos com essa manifestação é cerca de 20% (Favrot 2009). Nos cães com alergia de origem alimentar esta percentagem é muito inferior, sendo que apenas 0.2% desses cães apresenta conjuntivite (Hagen-Plantinga et al. 2017). No entanto, estes trabalhos foram realizados por médicos veterinários dermatologistas. Dada a influência da especialidade médica no diagnóstico da conjuntivite alérgica (Lourenço-Martins et al. 2011), deve ser considerada a possibilidade de a percentagem real de cães afetados ser superior à descrita. Pensa-se que as manifestações não dermatológicas da dermatite atópica possam estar muitíssimo subdiagnosticadas (Griffin and DeBoer 2001).

---

<sup>1</sup> Reedy LM, Miller WH Jr, Willemse A. 1997. Allergic skin diseases of dogs and cats. 2nd Editions. Philadelphia: Saunders p.44-5.

A dermatite atópica, apesar da predisposição genética, é influenciada por diversos fatores ambientais que vão definir o fenótipo e o risco de desenvolver a doença (Bizikova et al. 2015). Esta doença apresenta predisposição racial, mas as raças em risco podem variar com a localização geográfica (Jaeger et al. 2010). Algumas das raças com risco elevado de desenvolverem dermatite atópica são: Bouledogue Francês, Boxer, Bullterrier, Cairn Terrier, Chow chow, Cocker Spaniel, Fox Terrier, Pastor alemão, Golden Retriever, Labrador Retriever, Irish Setter, Poodle, Leão da Rodésia, Shar-pei, Vizsla e West Highland white terrier (Willemse 1986; Mueller and Bettenay 1996; Sousa and Marsella 2001; Zur et al. 2002; Picco et al. 2008; Koch and Peters 1994 citado por Jaeger et al. 2010<sup>2</sup>). Em Portugal, as raças Cão de Água Português e Cão da Serra da Estrela são predispostas para dermatite atópica (Lourenço-Martins 2010, Casimiro 2017). Não há certezas quanto à existência de uma predisposição relacionada com o sexo (Griffin and DeBoer 2001). Há, no entanto, uma maior incidência nos cães que vivem maioritariamente dentro de casa, o que sugere uma relação entre a maior exposição a ácaros do pó e a dermatite atópica (Favrot 2009).

Os sinais clínicos da dermatite atópica aparecem tipicamente entre os 6 meses e os 3 anos de idade (Griffin and DeBoer 2001). Não há sinais clínicos patognomónicos de dermatite atópica (DeBoer and Hillier 2001) mas o prurido é uma condição essencial, ou seja, a sua ausência exclui este diagnóstico (Favrot 2009). Inicialmente, a maioria dos cães começa por apresentar “*pruritus sine material*”, o que significa que o prurido não é acompanhado de lesões (Favrot et al. 2010). No geral, o prurido acompanhado de eritema é o quadro mais comuns nestes cães e as pápulas eritematosas consideradas a lesão primária desta doença raramente são encontradas (Griffin and DeBoer 2001; Favrot 2009). A maioria dos sinais clínicos identificados resultam da inflamação crónica, de infeções secundárias e de traumatismo autoinduzidos por prurido, sendo exemplos disso escoriações, alopecia, pápulas, pústulas, crostas, hiperpigmentação e liquenificação (Griffin and DeBoer 2001; Favrot 2009). A distribuição destas lesões, apesar de assumir alguma variabilidade, é uma grande ajuda para o diagnóstico. As áreas mais comumente afetadas são as patas, o abdómen, as axilas, as faces ventrais dos pavilhões auriculares, a região peri-labial e a perineal (Favrot 2009). No entanto, algumas raças podem apresentar distribuições ligeiramente diferentes (Wilhem et al. 2011).

O processo de diagnóstico da dermatite atópica é semelhante ao descrito para a conjuntivite alérgica. A suspeita de dermatite atópica surge com base na anamnese e padrão lesional/sinais clínicos. Quando surge esta suspeita, um processo de exclusão de diagnósticos diferenciais deve ser iniciado, seguindo-se a aplicação de critérios clínicos e

---

<sup>2</sup> Koch HJ, Peters S. 1994. 207 Intrakutantests bei hunden mit verdacht auf atopische dermatitis. Kleintierpraxis. 39:25-36

testes complementares (Hensel et al. 2015). O trabalho de eliminação de diagnósticos diferenciais deve incluir sempre a exclusão de pulgas e outros ectoparasitas como o *Sarcoptes scabie var. canis*, o *Demodex spp.* e a *Cheyletiella spp.*, a avaliação da presença de infecções concomitantes por *Staphylococcus pseudintermedius* e o sobrecrecimento de *Malassezia pachydermatis*. Por fim deve ser excluída a alergia de origem alimentar (Hensel et al. 2015). Para o diagnóstico de ectoparasitas, infecções e sobrecrecimento de *Malassezia* podem ser feitas observações ao microscópio de tricogramas, raspagens cutâneas e citologias coradas com Diff-Quik feitas por aposição com fita-cola, lâmina ou esfregaços (Mendelsohn et al. 2006; Miller et al. 2013). No entanto, os ectoparasitas podem ser difíceis de encontrar nestes exames complementares e alguns cães apresentam hipersensibilidade à *Malassezia*, isto justifica um tratamento adequado com antiparasitários e antifúngicos para excluir estas opções (Silverman et al. 1981; Paradis and Villeneuve 1988; Curtis 2004; Negre et al. 2009). As reações adversas à comida, em que se inclui a alergia alimentar, levam a quadros clínicos muito semelhantes aos de dermatite atópica (Olivry et al. 2007; Picco et al. 2008; Jackson et al. 2005 citado por Hensel et al. 2015<sup>3</sup>). Assim sendo, para a exclusão deste diagnóstico diferencial deve ser feita uma dieta de exclusão com comida caseira com que o animal nunca tenha contactado ou com uma ração hidrolisada, durante pelo menos 8 semanas em exclusivo (Rosser 1993; Olivry and Bizikova 2010; Raditic et al. 2011; Ricci et al. 2013).

Após o processo de exclusão anterior, caso os sinais clínicos continuem presentes e sejam compatíveis com dermatite atópica devem ser aplicados os critérios de Favrot (Favrot et al. 2010), o que permitem reforçar o nosso diagnóstico (Hensel et al. 2015). Na aplicação destes critérios é necessário considerar a variação específica do padrão lesional existente para algumas raças, como acontece com Cão de Água Português (Wilhem et al. 2011, Casimiro 2017).

**Tabela 1 - Critérios de Favrot para o diagnóstico de dermatite atópica canina (Favrot 2009). O preenchimento de 5 dos 8 critérios corresponde a uma sensibilidade e especificidade de cerca de 80% para o diagnóstico de DAC.**

1. Início dos sinais clínicos antes dos 3 anos.
2. Vive a maior parte do tempo dentro de casa.
3. Prurido responsivo a corticosteroides.
4. Infecções crónicas ou recorrentes por leveduras/fungos.
5. Patas da frente afetadas.

<sup>3</sup> Jackson HA, Murphy KM, Tater KC, Olivry T, Hummel JB, Itensen J, et al. 2005. The pattern of allergen hypersensitivity (dietary or environmental) of dogs with nonseasonal atopic dermatitis cannot be differentiated on the basis of historical or clinical information: a prospective evaluation 2003–04. Vet Dermatol. 16:200.

6. Face ventral dos pavilhões auriculares afetados.
7. Bordo das orelhas não afetado.
8. Região dorso-lombar não afetada.

Após o diagnóstico clínico descrito anteriormente, alguns cães beneficiam de provas alergológicas que incluem testes intradérmicos e serológicos. Estes cães são os que apresentam sinais clínicos graves, persistentes e resistentes ao tratamento e que poderiam beneficiar de imunoterapia específica (Hensel et al. 2015). É importante clarificar que estas provas não são testes de diagnóstico para alergia, mas sim provas que permitem reforçar um diagnóstico clínico (DeBoer and Hillier 2001), tendo como objetivo principal um diagnóstico etiológico que permite a realização de imunoterapia específica.

Para o tratamento da dermatite atópica estão disponíveis várias “ferramentas” que podem ser utilizadas em conjunto de forma a adequar o tratamento a cada animal e ao longo do tempo no mesmo animal (Olivry, DeBoer, et al. 2015). Tanto em casos agudos como crónicos, é fundamental sempre que possível reduzir o contacto com o alérgeno, o que muitas vezes implica um controlo dos ácaros do pó em casa, selecionar uma dieta adequada, manter as desparasitações externas nos intervalos corretos, tratar infeções concomitantes que possam surgir e manter a higiene da pele e do pelo com banhos regulares (preferencialmente com champôs emolientes e/ou que contenham fitosfingosina) (Olivry, DeBoer, et al. 2015). Os corticosteroides tópicos e orais, o oclacitinib e o lokivetmab também podem ser utilizados em ambos os casos, já os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e os ácidos gordos (ómega 6), dado o tempo necessário para o início da sua ação, são mais adequados a quadros crónicos (Olivry, DeBoer, et al. 2015). Os anti-histamínicos (anti- recetores H1) apresentam alguns resultados positivos se utilizados de forma preventiva (Dell et al. 2012). A imunoterapia específica tem revelado ótimos resultados no tratamento da dermatite atópica, com aproximadamente 15 % dos cães a apresentar uma resposta excelente e permanecendo em remissão total (Schnabl et al. 2006). A melhoria dos sinais clínicos ocorre, geralmente, entre os 2 a 5 meses de tratamento e a resposta ao tratamento não parece ser influenciada pela idade em que surgiram os sinais clínicos nem pela idade em que se iniciou a imunoterapia (Schnabl et al. 2006).

### **3. Conjuntivite alérgica**

#### **3.1. Anatomia da conjuntiva**

A conjuntiva é a mucosa que reveste parte da região anterior da esclera, dirige-se caudalmente e inverte numa região chamada fórnix para revestir a face interior das pálpebras superior e inferior e as duas faces da 3ª pálpebra (Maggs 2013). O espaço entre o globo ocular e as pálpebras é denominado saco conjuntival (Murphy et al. 2013). A maioria da conjuntiva é bastante móvel com exceção da porção que reveste o interior das pálpebras superior e inferior, a porção que se insere na esclera e o bordo da 3ª pálpebra (Maggs 2013). Esta estrutura tem um importante papel na resposta imunológica, na dinâmica lacrimal, no movimento ocular e na recuperação de lesões da córnea (Hendrix 2013).

É composta por um epitélio estratificado escamoso não queratinizado assente numa lâmina própria que se encontra dividida numa camada superficial e profunda. A camada superficial é composta pelo tecido linfóide associado à conjuntiva (CALT) no qual se encontram os folículos linfóides. A camada profunda da lâmina própria é uma camada fibrosa que contém os vasos e os nervos (Srinivasan et al. 1992 citado por Hendrix 2013<sup>4</sup>). Na lâmina própria existem também fibroblastos, mastócitos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos (Murphy et al. 2013). Sendo a conjuntiva a mucosa mais exposta do corpo, foram desenvolvidos mecanismos eficazes de defesa que garantem uma resposta rápida (Maggs 2013). Quando os antígenos chegam aos folículos linfóides inicia-se uma resposta imunológica com proliferação, ativação e diferenciação de linfócitos. A drenagem linfática é feita para os linfonodos parotídeos a partir da região ocular lateral e para os linfonodos mandibulares a partir da região ocular medial (Samuelson 2013). A quantidade de estimulação antigénica a que estes folículos são sujeitos e a idade do cão vão definir o tamanho, localização e número de folículos existentes (Murphy et al. 2013).

O filme lacrimal reveste a conjuntiva na sua face mais externa protegendo-a e nutrindo-a, em grande parte graças à sua camada mais profunda constituída por mucina produzida pelas células de Goblet. Esta camada permite a adesão de moléculas de defesa

---

<sup>4</sup> Srinivasan BD, Jakobiec FA, Iwamoto T. (1992). Conjunctiva. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology Vol. 1. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. p. 1–28.

como imunoglobulinas, assim como de detritos e microrganismos que são depois removidos (Lemp et al. 1970; Holly and Lemp 1971; Maggs 2013; Nichols et al. 1983).

Vasos profundos e superficiais compõem a grande vascularização existente na conjuntiva, composta por ramos das artérias palpebrais dorsal e ventral, artérias malares e artérias ciliares anteriores. A inervação é feita por ramos dos nervos: infratroclear, zigomaticotemporal, zigomaticofacial, ciliar longo e frontal (Murphy et al. 2013).

### **3.2. Fisiopatologia**

Quando a inflamação está presente, como nos casos de conjuntivite alérgica, a mucosa responde de forma exacerbada a estímulos. Desta forma, os doentes com conjuntivite alérgica têm um limiar de resposta a estímulos inferior ao normal (Bonini et al. 1992).

Tipicamente a conjuntivite alérgica é conhecida por ser uma hipersensibilidade do tipo I, ou seja, mediada por Imunoglobulina (Ig)E (A. Leonardi et al. 2007). Os mastócitos e basófilos com recetores para IgE são as células mais importantes nestas reações (Leonardi 1999). No entanto, este mecanismo não é exclusivo, havendo também uma resposta celular promovida sobretudo por células T e eosinófilos (Bonini 2006; A. Leonardi et al. 2007). As citocinas provenientes de linfócitos Th2 têm um papel fundamental na conjuntivite alérgica, mas algumas citocinas Th1 também são produzidas durante este processo inflamatório como é o caso do INF- $\gamma$  que está envolvido no desenvolvimento da fase tardia da resposta alérgica ocular (Stern et al. 2005; Leonardi et al. 2006; Offiah and Calder 2009). A relação entre estes dois tipos de resposta celular é crucial para o processo alérgico (A. Leonardi et al. 2007). Na queratoconjuntivite atópica, uma das formas de conjuntivite alérgica humana, foi sugerido o envolvimento conjunto de resposta Th2 e Th1 (Nivenius et al. 2004; Yamagami et al. 2005).

Antes da reação alérgica propriamente dita e dos respetivos sinais clínicos, os doentes passam por uma fase de sensibilização (Leonardi 1999). Nesta fase os antígenos em contacto com a conjuntiva são processados por células apresentadoras de antígenos e depois apresentados à superfície das mesmas ligados aos complexos maiores de histocompatibilidade classe II (Bhan et al. 1982). Desta forma o antígeno é apresentado a linfócitos Th0 promovendo a sua diferenciação em linfócitos Th2 (Mosmann et al. 1986; Romagnani 1995). Os linfócitos Th2 expressam IL-4, IL-9, IL-13 que são responsáveis por aumentar a produção de IgE e IL-3, IL-5 e GM-CSF que permitem o aumento do número de

mastócitos e eosinófilos assim como a sua ativação (Leonardi 2002). A IL-4 também é expressa pelos mastócitos presentes na conjuntiva, sendo que esta citocina é fundamental no desenvolvimento da alergia, por promover a diferenciação de linfócitos Th2 e a formação de IgE (Anderson et al. 2001). Estas IgE produzidas são específicas para o antígeno em causa e encontram-se à superfície de mastócitos conjuntivais (Leonardi 1999).

Quando há um novo contacto com o mesmo alérgeno para o qual já ocorreu sensibilização inicia-se a fase imediata da reação alérgica. O alérgeno liga-se à IgE que se encontra na superfície dos mastócitos promovendo a sua desgranulação e libertação dos mediadores inflamatórios. São libertados histamina, triptase, leucotrienos, citocinas, fator ativador de plaquetas entre outros mediadores também sintetizados de novo (Leonardi 2013). Na conjuntivite alérgica humana, a histamina é o principal mediador envolvido na alergia ocular (Negro-Alvarez et al. 1996 citado por Bielory 2000<sup>5</sup>), sobretudo pela sua ação ao nível dos recetores H1 (Soparkar et al. 1993). No entanto, em cães com DAC a IL-31 assume um papel importante no quadro clínico apresentado, sendo responsável pelo prurido (Marsella et al. 2017), assim não é possível excluir que possa ter também um papel relevante na fisiopatologia da DAC. A histamina e os restantes mediadores são responsáveis pelo prurido, pela hiperémia e pelo edema da conjuntiva e das pálpebras que surgem pouco tempo após o contacto com o alérgeno (Leonardi 2013). Esta primeira fase dura 20-30 minutos e é responsável por aumentar o recrutamento de células inflamatórias e a concentração na lágrima de mediadores inflamatórios (Leonardi et al. 2000).

A fase tardia da reação inflamatória inicia-se 4-6 horas após a desgranulação dos mastócitos (Epstein 2002 citado por Chigbu 2009, Ramsey Walter 2000 citados por Chigbu 2009<sup>6</sup>). Esta fase caracteriza-se por uma produção de citocinas Th2 e proliferação de linfócitos T, acompanhadas por uma infiltração celular da conjuntiva composta por eosinófilos, basófilos e neutrófilos (Durham 1998). Para o recrutamento destas células contribuem a IL-4 e o TNF- $\alpha$  ao estimularem os fibroblastos da conjuntiva, as células epiteliais e os queratinócitos da córnea a produzirem moléculas de adesão e outros mediadores (Leonardi 2013). Os mediadores inflamatórios produzidos pelas diversas células inflamatórias envolvidas nesta fase são responsáveis por perpetuar a sintomatologia que será encontrada nos quadros crónicos e persistentes de alergia ocular (Leonardi 1999). Os eosinófilos são as células mais importantes nesta fase na conjuntivite alérgica humana, principalmente nas formas crónicas (Abelson et al. 2003). As concentrações na lágrima de proteína catiónica eosinófila e neurotoxina derivada de eosinófilos, mediadores produzidos

---

<sup>5</sup> Negro-Alvarez JM, Funes E, Canovas GA, et al. 1996. Antiallergic properties of antihistamines. *Allergol Immunopathol.* 24:177-83

<sup>6</sup> Epstein AB. 2002. New horizons in ocular allergy. *Review of Optometry.* 139(3):117-24.

Ramsey Walter S. 2000. Allergies: the gateway to your TPA practice. *Optometric Management.* 35(3):66-76.

por eosinófilos, estão correlacionados com os sinais clínicos de alergia ocular no Homem (Leonardi et al. 1995). Alguns mediadores produzidos pelos eosinófilos são os responsáveis pelo envolvimento da córnea, que pode eventualmente surgir na queratoconjuntivite atópica humana (Abelson et al. 2003).

### **3.2.1. Caracterização imunológica da conjuntivite alérgica canina**

Pouco é conhecido sobre a imunologia subjacente à conjuntivite alérgica canina, mas o conhecimento da mesma é fundamental para permitir uma melhor compreensão da doença, assim como, um melhor diagnóstico e tratamento.

Em doseamentos feitos por qRT-PCR a partir de amostras recolhidas por biópsias conjuntivais, os cães com conjuntivite alérgica parecem ter concentrações superiores de IL-6, IL-10, IL-12 e TNF- $\alpha$  quando comparados com cães sem atopia, considerados saudáveis (Côrte-Real 2015; Varandas et al. 2020).

A expressão de IL-6, modeladora da inflamação ocular, é estimulada pelo TNF- $\alpha$ , pela IL-1 e por endotoxinas bacterianas (Ghasemi 2017, Tizard 2013). Tem propriedades anti-inflamatórias por estimular a secreção de IL-10 e diminuir a produção de TNF- $\alpha$  e IL-1. Esta interleucina parece também ter um papel na transição da resposta imediata para a resposta tardia, ou seja, da inflamação mediada por neutrófilos para a inflamação mediada por macrófagos (Tizard 2013).

A IL-10 é uma citocina reguladora com propriedades anti-inflamatórias e anti-angiogénicas envolvida no controlo de reações alérgicas, cujos efeitos dependem do local de atuação e da sua origem (Ghasemi et al. 2012). É secretada por linfócitos Th2 e é capaz de inibir tanto a resposta Th1 como a Th2 através da supressão dos linfócitos T CD4+ (Groux et al. 1996; Sano et al. 1998). Diminuições nas concentrações de IL-10 são responsáveis por desregulação da resposta inflamatória e imunológica (Sabat 2010). Apesar da quantidade de IL-10 expressa nas amostras de tecido conjuntival não estar correlacionada com a gravidade dos sinais clínicos de CAC, encontra-se correlacionada positivamente com a gravidade do quadro de dermatite atópica (Côrte-Real 2015).

A IL-12 e o TNF- $\alpha$  são normalmente produzidos por macrófagos e células dendríticas e a sua ação conjunta promove a produção de INF- $\gamma$ . O TNF- $\alpha$  é um mediador produzido muito cedo no processo inflamatório (Tizard 2013) e é uma potente molécula pró-inflamatória que partilha funções com a IL-1, medeia inflamação, resposta imunológica e o crescimento de várias linhas celulares. Tem um importante papel na inflamação crónica por



promover a proliferação de fibroblastos e a produção de colagénio (Tizard 2004). A IL-12 é responsável por induzir a secreção de IL-2 e IFN- $\gamma$  e favorecer a proliferação de células T e NK, portanto é uma interleucina que promove a resposta celular Th1. Por outro lado, suprime a IL-4 e consequentemente reduz a produção de IgE (Tizard 2004). O aumento da IL-12 nos cães alérgicos suporta a possibilidade de existir uma resposta do tipo Th1, ou seja, mediada por células que acompanha uma resposta Th2 na CAC, de forma semelhante ao já descrito anteriormente para a medicina humana (Offiah and Calder 2009; Varandas et al. 2020). Estes dados suportam também a existência de uma atuação conjunta da resposta inata e adquirida na fisiopatologia da CAC (Varandas et al. 2020). Os níveis elevados de IL-12 e de TNF- $\alpha$  parecem estar relacionados com a maior gravidade dos sinais clínicos de CAC (Varandas et al. 2020).

Martinez et al. em 2020 sugeriram que o doseamento de citocinas na lágrima poderia ser uma boa ferramenta na investigação da inflamação ocular. Neste estudo foi possível identificar e dosear a IL-2, IL-6, IL-8 e o TNF- $\alpha$  na lágrima de cães atópicos e de cães saudáveis. A concentração de IL-8 detetada na lágrima dos cães alérgicos com manifestações oculares foi superior à concentração da mesma na lágrima dos cães saudáveis (Martinez et al. 2020). Esta citocina pró-inflamatória tem um papel importante na inflamação e na angiogénese ocular, assim como na atração de células T e monócitos circulantes (Apostolakis et al. 2006; Ghasemi et al. 2011). O TNF- $\alpha$  parece encontrar-se em concentrações maiores na lágrima dos cães alérgicos, enquanto a IL-2 parece encontrar-se em concentrações menores nestes animais (Martinez et al. 2020). Por fim, a presença de IL-6 foi detetada com maior frequência nos cães alérgicos, mas as concentrações encontradas na lágrima foram semelhantes nos animais identificados nos dois grupos (Martinez et al. 2020).

### **3.3. Sinais Clínicos**

A conjuntivite alérgica canina pode ter uma apresentação aguda ou crónica, surgindo na maioria dos casos associada à dermatite atópica, mas pode surgir de forma independente (Peña and Leiva 2008).

Os sinais clínicos de conjuntivite alérgica descritos em cães são: hiperémia, quemose, prurido intenso, blefarospasmo, eritema, epífora crónica, corrimento ocular seroso/mucoso/purulento, envolvimento dos folículos linfóides da conjuntiva, queratite e blefarite concomitante (Peña and Leiva 2008; Lourenço-Martins et al. 2011). Em cães

atópicos, o quadro de conjuntivite alérgica é dominado por hiperémia (sinal mais frequente), prurido intenso e quemose (Lourenço-Martins et al. 2011). Com menor frequência estes animais apresentam corrimento ocular e epífora e, apesar de raro, podem apresentar queratite (Lourenço-Martins et al. 2011). No geral, nas apresentações agudas os animais apresentam hiperémia com edema da conjuntiva e das pálpebras, muito prurido, *squinting* e, por vezes, blefarospasmo. Com o evoluir para a cronicidade surge a hiperplasia dos folículos linfoides, blefarites com escoriações marcadas e o envolvimento da córnea relacionados, respetivamente, com a estimulação antigénica crónica e com os comportamentos de coçar (Peña and Leiva 2008; Lourenço-Martins et al. 2011). A presença de folículos linfoides, apesar de não ser patognomónica de conjuntivite alérgica, é frequentemente associada a esta doença (Maggs 2013). A epífora, quando isolada, encontra-se maioritariamente associada a alterações da córnea ou do sistema nasolacrimal; no entanto, em conjunto com outros sinais clínicos de conjuntivite alérgica deve ser tida em conta como um sinal da mesma (Maggs 2013, Lourenço-Martins et al. 2011). O corrimento ocular que inicialmente é mucoso pode sofrer alterações de coloração, sem que isso signifique que existe infeção. Muitas vezes, a acumulação de células inflamatórias e outros detritos são os responsáveis por essa modificação (Maggs 2013). A hiperémia, a quemose e o prurido são causados por mediadores da fase precoce da reação alérgica como a histamina e a triptase, que são libertados na sequência da desgranulação dos mastócitos e causam vasodilatação, acompanhada de saída de componentes do plasma, estimulação das terminações nervosas e chamada de células inflamatórias à conjuntiva (Leonardi 2013; Takamura et al. 2017).

Os cães com conjuntivite alérgica apresentam alterações na composição e estabilidade da lágrima (Sebbag et al. 2019). Os cães atópicos com conjuntivite alérgica têm um aumento da osmolaridade da lágrima que se correlaciona com a gravidade da dermatite atópica, mas não com a gravidade da conjuntivite alérgica (Lourenço 2013). A inflamação crónica da conjuntiva e das pálpebras pode alterar a função das glândulas de Meibomius e das células de Goblet, o que levará a alterações da parte lipídica e mucosa do filme lacrimal e, conseqüentemente, a uma evaporação mais rápida da lágrima que pode ser acompanhada por um aumento da produção da porção aquosa numa tentativa de compensar a evaporação rápida da lágrima (Moore 1990; Lemp et al. 2007). Assim a conjuntivite alérgica é um fator de risco para o desenvolvimento de queratoconjuntivite seca (Lemp et al. 2007). Sebbag et al. 2019 demonstraram em Beagles com conjuntivite induzida por histamina que há um aumento da permeabilidade da barreira responsável por impedir a saída de componentes dos vasos da conjuntiva, o que permite a saída de componentes

séricos para a lágrima, podendo ser esta a causa do aumento da albumina sérica presente na lágrima de cães com conjuntivite.



**Figura 1 - Sinais clínicos de CAC: Hiperémia, quemose e corrimento ocular (seta preta). Alteração da coloração do pêlo na região periocular (foto original da autora).**

Em Humanos os sinais clínicos mais frequentes são o prurido, a hiperémia, o corrimento ocular e a sensação de corpo estranho, sendo o prurido o sinal clínico mais característico de conjuntivite alérgica (Takamura et al. 2017).

### **3.4. Diagnóstico**

Atualmente, não existem critérios de diagnóstico para a conjuntivite alérgica canina e a doença parece estar subdiagnosticada, sendo o diagnóstico influenciado pela especialidade do médico que avalia o doente (Lourenço-Martins et al. 2011).

O diagnóstico da conjuntivite alérgica é clínico, com recurso à anamnese e aos sinais clínicos apresentados, podendo ser apoiado por provas alergológicas de forma a obter um resultado mais fidedigno (Mortemousque et al. 2006; Takamura et al. 2017).

- **Anamnese**

São importantes para o diagnóstico da conjuntivite alérgica diversas informações gerais relativas ao animal como a raça, o tipo de alimentação (ração ou comida caseira? come ração hipoalergénica?), o ambiente em que vive, doenças sistémicas conhecidas, estatuto vacinal, entre outros (Featherstone and Heinrich 2013). O dono deve ser questionado sobre os sinais clínicos que observa e que motivaram a consulta. É fundamental compreender quando é que começaram os sinais clínicos e de que forma têm

evoluído, se afetam os dois olhos, se há alterações de visão e se foi aplicado algum tratamento (incluindo se existiu resposta ao mesmo) (Featherstone and Heinrich 2013). Na história clínica deve ser avaliado se a conjuntivite pode ter outra causa que não alérgica e sobretudo se existem outras manifestações alérgicas que possam suportar o diagnóstico, pois muitas vezes a conjuntivite alérgica surge associada a outras manifestações de alergia como a dermatite atópica, a rinite ou a asma (Leonardi et al. 2012; Sánchez-Hernández et al. 2015; Berger et al. 2017). O prurido que é o sinal clínico central desta doença pode ser avaliado através da história clínica questionando o dono sobre a frequência/gravidade do prurido (Friedlaender 2011; Lourenço-Martins et al. 2011). Deve ser explicado aos donos que os cães podem manifestar prurido através de comportamentos de coçar e esfregar tanto com as patas como em objetos, blefarospasmo e *squinting* (Lourenço-Martins et al. 2011), para que possamos questioná-los sobre a existência destes comportamentos e diferenciar o prurido noutras regiões da cabeça, como o pavilhão auricular, do prurido ocular.

- **Sinais Clínicos**

Os sinais clínicos de conjuntivite alérgica são avaliados com um exame oftalmológico que deve incluir: observação simples dos olhos e de toda a região peri-ocular; avaliação dos reflexos pupilares direto e indireto, palpebral e corneano; resposta de ameaça; teste de Shirmer I; tonometria; fundoscopia e avaliação com Lâmpada de Fenda (Lourenço-Martins et al. 2011). A coloração com fluoresceína e a citologia conjuntival são importantes para excluir diagnósticos diferenciais (Lourenço-Martins et al. 2011). É a avaliação com Lâmpada de Fenda que permite identificar e avaliar a gravidade dos sinais clínicos da conjuntivite alérgica, representando uma parte fundamental do exame oftalmológico (Lourenço-Martins et al. 2011; Sánchez-Hernández et al. 2015). Encontramos em humanos, geralmente, os dois olhos afetados com uma hiperémia ligeira a moderada e uma queimadura moderada a severa acompanhada de envolvimento das pálpebras e corrimento ocular, sem envolvimento da córnea (Friedlaender 2011; O'Brien 2013).

- **Provas Alergológicas**

Para a realização de provas alergológicas os alérgenos devem ser selecionados de acordo com a história clínica, que deve incluir a região onde o animal vive (Hillier and DeBoer 2001). Schnabl et al. 2006 demonstraram que não existe diferença significativa entre os resultados da imunoterapia baseada em testes intradérmicos e nos testes serológicos. Quando estas provas são utilizadas no processo de diagnóstico, deve sempre ser considerada a existência de cães que apresentam sinais clínicos compatíveis com DAc sem resposta aos testes intradérmicos, denominados “Atopic-Like” (Hillier and DeBoer 2001, Hensel et al. 2015). Quando o quadro é exclusivamente ocular, estas provas podem ser

negativas (Berdy and Berdy 2009). É útil realizar testes de provocação conjuntival quando os testes alérgicos anteriores não são concordantes com o quadro clínico e/ou anamnese (Leonardi et al. 1993), uma vez que estes testes são específicos e permitem confirmar ou excluir uma etiologia alérgica para a conjuntivite, assim como determinar ou confirmar se um determinado alergénio é a causa da inflamação ocular (Abelson 1990; Lourenço-Martins et al. 2011). Lourenço-Martins e a sua equipa sugerem que estes testes poderão ser o *gold standard* para o diagnóstico etiológico da conjuntivite alérgica canina, uma ferramenta importante no diagnóstico de cães atópicos com manifestações oculares graves e de cães que têm maioritariamente sinais oculares (Lourenço-Martins et al. 2011). O doseamento de IgE na lágrima também pode auxiliar o diagnóstico de conjuntivite alérgica, pois os doentes humanos com alergia ocular têm concentrações mais elevadas de IgE na lágrima do que os doentes sem alergia (Leonardi et al. 1993; Nomura and Takamura 1998; Mimura et al. 2011).

- **Citologia e Biópsia**

A reação alérgica causa alterações na conjuntiva que podem ser identificadas por citologia. No geral, nas citologias de conjuntiva os doentes alérgicos humanos apresentam um número mais elevado de células inflamatórias como os mastócitos. Estas células encontram-se num número bastante superior na conjuntiva de humanos com CAS na primavera (Bonini et al. 1988; Anderson et al. 1997; Anderson et al. 2001). Após estimulação antigénica, estes doentes apresentam um aumento dos neutrófilos, seguido de um aumento dos eosinófilos (Bonini et al. 1988). A presença de eosinófilos é altamente indicadora de alergia, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico de conjuntivite alérgica (Leonardi et al. 2012). Nos cães, apesar da relevância dos eosinófilos à semelhança do que acontece com os humanos, os plasmócitos e linfócitos aparecem com maior frequência na resposta alérgica (Lavach et al. 1977). Alterações semelhantes às anteriores podem ser identificadas na lágrima (Bonini et al. 1990). As citologias permitem avaliar o tipo e grau de inflamação existente com uma boa correlação com as biópsias, que são bastante mais invasivas (Bonini 2006). Portanto, são ferramentas úteis, mas na maioria dos casos de conjuntivite alérgica não ajudam a fazer o diagnóstico etiológico (Ofri 2017). As biópsias são fáceis de realizar e podem ser feitas com o cão acordado, estão indicadas em conjuntivites refratárias ao tratamento ou se uma neoplasia estiver a ser considerada como diagnóstico diferencial (Hendrix 2013).

- **Biomarcadores**

Em medicina humana, têm sido estudados potenciais biomarcadores de alergia ocular. No entanto, apesar de diversos mediadores se encontrarem em níveis elevados,

nenhum deles está ainda definido com biomarcador (Leonardi 2005; Enríquez-De-Salamanca et al. 2012). A proteína catiónica eosinofílica foi proposta como biomarcador para a queratoconjuntivite atópica por Watkamatsu et al., pois os seus doseamentos apresentam uma forte correlação com alguns sinais clínicos como a quemose, a hiperémia e as alterações na córnea (Wakamatsu et al. 2011). Esta é a forma de conjuntivite alérgica humana mais próxima da que surge em cães com dermatite atópica (Peña and Leiva 2008).

### **3.4.1. Diagnósticos diferenciais**

Algumas doenças podem assemelhar-se à conjuntivite alérgica, logo devem ser excluídas ao longo do nosso processo de diagnóstico. São diagnósticos diferenciais de conjuntivite alérgica:

- Conjuntivites bacterianas e virais, agudas ou crónicas (Leonardi et al. 2012)
- Queratoconjuntivite seca (Leonardi et al. 2012)
- Uveíte (Ofri 2017)
- Glaucoma (Ofri 2017)
- Doenças inflamatórias e autoimunes, geralmente sistémicas que envolvam a região ocular (Leonardi et al. 2012)

A queratoconjuntivite seca, a uveíte, o glaucoma e a conjuntivite são diagnósticos diferenciais de “olho vermelho”, que ocorre devido à congestão vascular conjuntival e/ou episcleral. Logo, um exame oftalmológico completo que inclua a diferenciação entre congestão episcleral e conjuntival, a medição de pressão intraocular e a avaliação da produção lacrimal são fundamentais para diferenciar estas doenças (Hendrix 2013; Delgado, E., comunicação pessoal).

As conjuntivites bacterianas primárias são raras no cão. A infeção ocular ocorre geralmente de forma secundária à atopia (conjuntivite alérgica), a entropion ou à queratoconjuntivite seca. Assim, deve ser feita uma pesquisa destas causas primárias e, apenas na sua ausência e persistência da conjuntivite, está recomendado um exame microbiológico (Featherstone and Scurrall 2015).

Na fase inicial da doença, a queratoconjuntivite seca apresenta-se como um olho inflamado e vermelho com um corrimento mucoso ou mucopurulento. A presença deste corrimento leva ao desenvolvimento de blefarite e dermatite periocular concomitantes (Giuliano 2013). Este quadro clínico é muito semelhante ao descrito anteriormente para a

conjuntivite alérgica, o que pode gerar algumas dúvidas no momento do diagnóstico. As duas doenças podem surgir em conjunto e parece existir uma relação entre as duas. Tem sido defendido que a conjuntivite alérgica é um fator de risco para a queratoconjuntivite seca, provavelmente devido à instabilidade do filme lacrimal, inflamação e alterações neurossensoriais (Villani et al. 2018).

### **3.5. Tratamento**

A abordagem da conjuntivite alérgica pode ser feita de forma não farmacológica e/ou farmacológica (Sánchez-Hernández et al. 2015).

A primeira medida a ser implementada é a evicção, e se possível eliminação, do alérgeno. Isto pode ser conseguido alterando o ambiente ou rotina do doente, de forma a que haja um menor contacto da conjuntiva com o alérgeno em questão. No Homem é possível recorrer, por exemplo, a óculos para proteger a superfície ocular (Takamura et al. 2017). Nos cães esta evicção pode ser feita, por exemplo, evitando que os animais passem com a cabeça fora da janela do carro, evitando que durmam nos quartos de dormir e sobretudo nas camas dos donos. Outros métodos não farmacológicos recomendados em medicina humana são o uso de lubrificantes oculares (lágrimas artificiais) e de compressas frias. Os lubrificantes melhoram a barreira ocular e promovem a lavagem dos alérgenos da superfície ocular. As compressas frias reduzem sobretudo o prurido (Leonardi et al. 2012; Takamura et al. 2017).

Devemos iniciar a terapêutica farmacológica quando as estratégias anteriores falham no alívio dos sinais clínicos e consequentemente em conferir conforto ao doente (La Rosa et al. 2013). Para o tratamento da conjuntivite alérgica estão disponíveis antialérgicos (anti-histamínicos, estabilizadores da membrana dos mastócitos e fármacos de múltipla ação), anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, vasoconstritores e inibidores da calcineurina (Leonardi et al. 2012). Em medicina Humana a primeira linha de tratamento são os antialérgicos tópicos (Takamura et al. 2017).

- **Antialérgicos**

Estas classes de medicamentos não têm estudos que garantam a sua eficácia em cães, no entanto alguns dos anti-histamínicos e estabilizadores da membrana dos mastócitos na forma tópica parecem trazer algumas melhorias também no cão (Peña and Leiva 2008).

Os anti-histamínicos são antagonistas dos recetores H1 divididos em duas gerações e podem ser utilizados na forma tópica e/ou oral (Leonardi et al. 2012). Em humanos, diminuem o prurido e a hiperémia mas o reduzido tempo de ação das formas tópicas exige uma administração frequente que, quando prolongada, pode causar irritação ocular (S. Leonardi et al. 2007; La Rosa et al. 2013). Os anti-histamínicos tópicos de segunda geração (Levocabastine e Emedastine) são mais bem tolerados pelas pessoas e têm um tempo de ação superior aos de primeira geração (Antazoline e Pheniramine) (Abelson et al. 2011). As formas orais também podem ser utilizadas, mas a atividade anti-muscarínica pode alterar o filme lacrimal e conduzir à queratoconjuntivite seca humana, o que aumentará a resposta inflamatória aos alérgenos (Ousler et al. 2007; Gomes et al. 2013). As formulações tópicas devem ser preferidas às orais sempre que o quadro clínico for essencialmente ocular, pois o alívio dos sinais clínicos é mais rápido, e devem ser utilizadas em conjunto com as formulações orais para aumentar a eficácia do tratamento sempre que necessário (Kari and Saari 2010; Abelson et al. 2011) .

Os estabilizadores da membrana dos mastócitos impedem a desgranulação dos mastócitos, o que diminui a libertação de mediadores inflamatórios como a histamina, ou seja, limitam a fase precoce da reação alérgica. Dada a forma como atuam, devem ser utilizados de forma preventiva, pois não vão diminuir os sinais clínicos já presentes no momento da sua administração (La Rosa et al. 2013). São exemplos utilizados em medicina humana o Lodoxamide e o Cromoglicato dissódico tópicos (Dupuis et al. 2020). Na conjuntivite alérgica humana a desvantagem do uso tópico destes fármacos é a necessidade de um período de, pelo menos, 2 semanas até que sejam reduzidos os sinais clínicos, o que motiva a perda de adesão à terapêutica por parte do doente (Bielory et al. 2005).

Os fármacos de ação múltipla têm ação imediata na redução dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica humana, o que faz deles fármacos de eleição no seu tratamento (La Rosa et al. 2013). Estas moléculas, de que são exemplo o Ketotifeno e a Olopatadina, atuam antagonizando os recetores de histamina, estabilizando as membranas dos mastócitos e impedindo a infiltração de eosinófilos (P. Mishra et al. 2011). Atualmente, estes colírios de ação múltipla são considerados a 1ª linha no tratamento da conjuntivite alérgica humana e são a terapêutica mais frequentemente prescrita por oftalmologistas e alergologistas (Varu et al. 2019).

- **Anti-inflamatórios não esteroides e esteroides**

Quando as terapêuticas anteriores são insuficientes ou ineficazes, o passo seguinte são os anti-inflamatórios não esteroides e, nos casos mais graves, os corticosteróides.



Os anti-inflamatórios não esteroides permitem reduzir o prurido e a hiperémia, bloqueando as prostaglandinas E2 e D2 (Kari and Saari 2010). Quando utilizados topicamente, este grupo de medicamentos pode, em humanos, causar uma sensação de ardor (Sánchez-Hernández et al. 2015).

Os anti-inflamatórios esteroides inibem a produção de citocinas, a migração celular e bloqueiam a fosfolipase A2 assim como a síntese de proteínas intracelulares, o que faz destas moléculas os anti-inflamatórios mais eficazes (Sánchez-Hernández et al. 2015). São capazes de diminuir a diferenciação de linfócitos T em Th2 e a produção das respetivas citocinas, que têm um importante papel na alergia ocular (La Rosa et al. 2013). Os corticosteróides com uma base éster, como o Loteprednol etabonato, são os mais adequados no tratamento da conjuntivite humana, pois são responsáveis por menos efeitos adversos (Ilyas et al. 2004). Devemos reservar os corticosteróides para os casos mais graves, de que são exemplo em medicina humana a KCV e KCA, pois os efeitos secundários possíveis exigem a monitorização do doente por um oftalmologista. Entre esses efeitos secundários temos o aumento da pressão intraocular, as infeções secundárias e a formação de cataratas (Leonardi et al. 2012), também descritos em medicina veterinária (Rankin 2013).

- **Vasoconstritores**

Os vasoconstritores tópicos como a fenilferina, são agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos eficazes exclusivamente na redução da hiperémia por um período curto de tempo e são pouco tolerados por humanos (Bielory 2012). Dado que estes fármacos não têm qualquer papel na redução da cascata inflamatória subjacente à reação alérgica, o seu uso não é geralmente recomendado (Leonardi et al. 2012). No entanto, na conjuntivite alérgica humana podem ser utilizados em conjunto com os anti-histamínicos, para potenciarem os seus efeitos (Abelson et al. 1990).

- **Imunomoduladores**

Os inibidores da calcineurina utilizados em oftalmologia são a ciclosporina A e o tacrolimus em formulações tópicas, sendo em humanos, a sua capacidade imunomoduladora equivalente à dos corticosteroides (Takamura et al. 2017). A ação da ciclosporina A prende-se com a modulação da resposta inflamatória através da inibição da proliferação de linfócitos T, redução do número de eosinófilos e da libertação de histamina por células inflamatórias (Singhal et al. 2019). A adição da ciclosporina A tópica à terapêutica com antialérgicos e com corticosteroides permite na CAh reduzir a dose dos corticosteroides (Ebihara et al. 2009). O tacrolimus tópico é mais eficaz do que a

ciclosporina A tópica no manejo da conjuntivite alérgica humana e apresenta bons resultados, mesmo em conjuntivites alérgicas refratárias aos corticosteroides (Ohashi et al. 2010; Erdinest and Solomon 2014). Um estudo realizado em medicina humana por Shoji et al. (2019), demonstrou que o tacrolimus tópico foi eficaz no tratamento da conjuntivite alérgica em doentes com e sem dermatite atópica sem diferenças estatisticamente significativas e que períodos mais longos de utilização do fármaco aumentavam a remissão dos sinais clínicos. Os efeitos adversos mais comuns com o uso de tacrolimus tópico no presente estudo foram sensação de ardor e irritação ocular (Shoji et al. 2019).

- **Imunoterapia**

A imunoterapia demonstrou eficácia na redução da conjuntivite alérgica, tanto em cães como em humanos (Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, Chelladurai Y 2013; Rico 2014). O objetivo da imunoterapia é promover uma orientação da resposta celular no sentido Th1, promovendo a produção de IFN- $\gamma$  e linfócitos T reguladores que levam à libertação de IL-10 e de fator de crescimento  $\beta$ , ambos responsáveis por inibir a resposta Th2 alérgénio-específica (Eifan et al. 2011). Em medicina humana, a imunoterapia comprovou aumentar o limiar de sensibilidade ao alérgénio e o alívio dos sintomas oculares, incluindo uma melhoria de mais de 40% nos casos com prurido e uma redução de 63% na medicação utilizada nos casos de conjuntivite alérgica sazonal (Frølund et al. 2010; Calderon et al. 2011).

Em medicina veterinária, Rico (2014) realizou um estudo em cães com dermatite atópica e conjuntivite alérgica concomitante, que foram sujeitos a imunoterapia alérgénio-específica *rush* (ITAEr). E cuja avaliação clínica incluiu a realização de testes de provocação conjuntival. Pretendia-se testar a possibilidade da ITAEr promover a remissão dos sinais clínicos oculares e cutâneos. Este trabalho demonstrou que, ao fim de 2 meses do início da imunoterapia e sem qualquer outro tratamento durante esse período, 87% dos cães tinham *scores* oculares inferiores aos iniciais. Assim, tal como comprovado anteriormente em medicina humana, a imunoterapia pode ajudar na resolução parcial ou total dos sinais clínicos oculares em cães com conjuntivite alérgica (Rico 2014).

- **Anticorpos monoclonais**

Anticorpos monoclonais (mAb's) são anticorpos produzidos a partir de um clone de um linfócito B e são muito específicos para uma determinada molécula. Para a sua produção são preferidos os anticorpos tipo IgG, pois interagem com as células-alvo através da fração constante, o que lhes permite diferentes efeitos (Olivry and Bainbridge 2015). Podem atuar por bloqueio dos recetores, ligando-se aos antígenos de forma a neutralizá-los, facilitar a

fagocitose e impedir a ligação aos respetivos recetores, podendo também causar citotoxicidade e apoptose (Johnston 2006). Em oftalmologia humana os anticorpos monoclonais têm surgido como uma nova opção terapêutica em doenças inflamatórias e angiogénicas oculares. O Omalizumab, um anticorpo monoclonal humano anti-IgE, parece ter um papel relevante no tratamento da alergia ocular humana (Okubo et al. 2006).

O Omalizumab é um anticorpo monoclonal IgG que se liga à IgE livre. Desta forma, a IgE não se consegue ligar aos recetores (FcεRI) existentes na superfície dos mastócitos e a desgranulação não ocorre, evitando o despoletar da cascata inflamatória (Sánchez-Hernández et al. 2015). Os complexos inativos anticorpo-IgE são depois rapidamente eliminados do plasma (Williams and Sheppard 2005). O Omalizumab já demonstrou eficácia na redução dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica humana, associada a rinite alérgica, causada pelo pólen de cedro Japonês (Okubo et al. 2006; Nagakura et al. 2008). Em pacientes com KCA, o Omalizumab melhorou os sinais clínicos oculares e, por consequência, permitiu reduzir o uso de corticosteroides tópicos oculares, conferindo também alívio da sintomatologia associada às doenças alérgicas concomitantes como a asma, o eczema e a rinite (Williams et al. 2004 citado por Williams and Sheppard 2005<sup>7</sup>).

Em medicina veterinária tem sido investigada a possibilidade de utilização de anticorpos monoclonais, sobretudo no manejo dermatite atópica, mas também de outras doenças tais como a osteoartrite canina (Olivry and Bainbridge 2015). Dunham et al. (2012) testaram um anticorpo monoclonal canino anti-IgE, em Beagles sensibilizados para ácaros do pó. Estes demonstraram uma diminuição da sensibilidade aos ácaros, dose dependente, que perdura pelo menos durante 5 semanas e é acompanhada por uma redução da IgE livre (Dunham et al. 2012).

Em 2014, Dunham et al. demonstraram pela primeira vez a eficácia de um anticorpo monoclonal canino anti-IL-31 na redução do prurido causado pela dermatite atópica, constatando que mais de 86% do prurido foi reduzido nas primeiras 3 semanas (Dunham et al. 2014). Atualmente, o Lokivetmab (mAb anti-IL-31) é comercializado com o nome Cytoint (Zoetis) e demonstrou ser eficaz, rápido e seguro no controlo e prevenção do prurido em cães com dermatite alérgica (Michels et al. 2016; Souza et al. 2018).

Até à data do presente trabalho, não temos conhecimento de nenhum estudo que teste a eficácia de anticorpos monoclonais caninos em casos de conjuntivite alérgica canina.

---

<sup>7</sup> Williams PB, McDonald KW, Sheppard JD JR, Lattanzio FA JR. 2004. Omalizumab for severe ocular allergy. J. Clin. Pharmacol. 44:1200.

#### 4. Conjuntivite alérgica humana

Em medicina humana a conjuntivite alérgica é classificada em 3 graus: ligeiro, moderado e grave. Esta classificação é feita de acordo com os sinais clínicos e sintomas, ou seja, com base no impacto na saúde e na qualidade de vida dos doentes (Leonardi et al. 2012; O'Brien 2013; Sánchez-Hernández et al. 2015; Dupuis et al. 2020). Com base nestas classificações, surgiram diretrizes para o tratamento adaptadas aos 3 graus atribuídos ao quadro clínico (O'Brien 2013; Sánchez-Hernández et al. 2015; Takamura et al. 2017; Dupuis et al. 2020). Estes scores servem de orientação para o desenvolvimento do presente trabalho.

A conjuntivite alérgica humana inclui uma série de entidades clínicas divididas de acordo com o quadro clínico e imunológico apresentado. Encontra-se dividida em: conjuntivite alérgica sazonal (CAS), conjuntivite alérgica perene (CAP), queratoconjuntivite atópica (KCA), queratoconjuntivite vernal (KCV), conjuntivite papilar gigante (CPG) e blefaroconjuntivite de contacto (BCC) (Leonardi et al. 2012; Leonardi 2013; La Rosa et al. 2013; Sánchez-Hernández et al. 2015; Takamura et al. 2017).

As conjuntivites alérgicas sazonal e perene são as formas mais comuns de conjuntivite alérgica em humanos (La Rosa et al. 2013). O sinal clínico característico é o prurido que pode ser acompanhado por outros sinais de conjuntivite alérgica como o edema e a hiperémia conjuntival. A diferença entre estas duas entidades clínicas relaciona-se com a duração dos sinais clínicos, que por sua vez estão relacionados com o tipo de alérgénio em causa (Leonardi et al. 2012; Leonardi 2013). Em humanos com conjuntivite alérgica sazonal, a camada lipídica do filme lacrimal é mais espessa do que em indivíduos saudáveis. Este espessamento é inverso aos resultados do *tear film breakup time*, o que levou os investigadores a propor que este aumento da camada lipídica seja compensatório para a instabilidade do filme lacrimal (Suzuki et al. 2006). Estas formas podem ser equiparadas às conjuntivites alérgicas que surgem em cães sem estarem acompanhadas de sintomatologia sistémica (Peña and Leiva 2008).

A queratoconjuntivite atópica é a manifestação ocular da dermatite atópica humana. A conjuntiva e as pálpebras estão afetadas e, em casos mais raros, a córnea também pode estar lesionada (Leonardi 2013). As pálpebras geralmente apresentam eczema que pode ser acompanhado por infeções por *Staphylococcus aureus* e as lesões proliferativas da conjuntiva podem ou não estar presentes sobre a forma de papilas (Leonardi et al. 2012; Takamura et al. 2017). Um quadro semelhante surge em cães com dermatite atópica que apresentam conjuntivite de origem alérgica (Peña and Leiva 2008).

A queratoconjuntivite vernal é uma forma grave e crónica de conjuntivite alérgica humana que se manifesta por fotofobia, epífora e um prurido intenso (Leonardi et al. 2012). No entanto, o que caracteriza esta doença são as lesões proliferativas, que podem surgir no limbo ou na região tarsal, e a córnea estar muitas vezes afetada (Takamura et al. 2017). Na conjuntiva tarsal superior pode formar-se uma papila gigante em que pode existir a acumulação de muco, estando estas estruturas repletas de células inflamatórias (La Rosa et al. 2013). Semelhante ao descrito para a queratoconjuntivite vernal no Homem, nos cães está descrita a conjuntivite folicular, que é também uma forma proliferativa de conjuntivite alérgica em que há hiperplasia dos folículos linfóides causada por uma estimulação antigénica crónica. Surge mais frequentemente em cães jovens, tal como acontece nos humanos, em que surge em pessoas jovens (Peña and Leiva 2008; Leonardi 2013).

A conjuntivite papilar gigante é uma inflamação ocular de origem não alérgica, causada por lentes de contacto ou outros materiais usados em oftalmologia (Leonardi et al. 2012), cujo a apresentação clínica é semelhante à queratoconjuntivite vernal mas geralmente sem envolvimento da córnea, e que se resolve quando o estímulo físico é removido (Elhers and Donshik 2008; La Rosa et al. 2013).

A blefaroconjuntivite de contacto é uma reação alérgica das pálpebras e saco conjuntival após o contacto dessas áreas com uma substância irritante que se manifesta por vermelhidão, edema e formação de papilas (Leonardi 2013).

#### **4.1. Critérios de diagnóstico**

Em medicina humana, numa tentativa de facilitar e uniformizar o diagnóstico da conjuntivite alérgica, têm sido descritos critérios de diagnóstico e classificações clínicas por diferentes grupos de investigadores.

Sánchez-Hernández e a sua equipa em 2015 elaboraram um *consensus* para a conjuntivite alérgica em que apresentaram uma proposta de critérios clínicos que permitem suspeitar que o doente tenha conjuntivite alérgica. Este processo de diagnóstico baseia-se num quadro bilateral de hiperémia e prurido que deve ser acompanhado por, pelo menos, 3 de 5 dos critérios seguintes (Sánchez-Hernández et al. 2015):

- Os sintomas oculares aparecem após contacto com o alérgénio (Friedlaender 2011).
- Presença de outra doença alérgica (Friedlaender 2011).
- Resposta à terapêutica tópica com antialérgicos (Owen et al. 2004).

- Ausência de papilas gigantes (O'Brien 2013).
- Ausência de envolvimento da córnea (O'Brien 2013).

Já nas *guidelines* Japonesas para a conjuntivite alérgica de 2017, Takamura e os seus colegas propõe critérios para que o diagnóstico seja feito com base nos sinais clínicos e seja reforçado por outras provas clínicas (Takamura et al. 2017):

**Tabela 2 - Critérios de diagnóstico Takamura et al. 2017**

<b>Diagnóstico Clínico</b>	Presentes sinais clínicos de conjuntivite alérgica
<b>Diagnóstico quase definitivo</b>	Doente com sinais clínicos de conjuntivite alérgica que testa positivo para um alérgeno suspeito em testes intradérmicos ou em doseamento sérico de anticorpos IgE alérgeno específicos.
<b>Diagnóstico definitivo</b>	Doente cuja citologia conjuntival contém eosinófilos e apresenta sinais clínicos característicos de conjuntivite alérgica, tenha ou não teste intradérmicos ou doseamento sérico de anticorpos IgE alérgeno específicos positivos.

#### **4.2. Sistemas de classificação e scores clínicos**

No que toca a classificações, a conjuntivite alérgica Humana tem sido classificada de acordo com o mecanismo imunológico subjacente e quanto à persistência e gravidade dos sinais clínicos.

As formas de alergia ocular humanas estão divididas em mediadas por IgE (CAS e CAP), não mediadas por IgE (blefaroconjuntivite de contacto), mediada por IgE e mecanismos não dependentes de IgE (KCA e KCV) e formas de origem não alérgica (conjuntivite papilar gigante) (Leonardi et al. 2012).

Em 2012, Leonardi et al. propuseram, com base em escalas existentes para a rinite alérgica e para a asma, uma classificação da conjuntivite alérgica de acordo com a persistência dos sintomas e uma escala de gravidade dos sintomas/quadro clínico.

Quanto à persistência dos sintomas, a conjuntivite alérgica foi dividida em intermitente e persistente. É considerada intermitente quando os sintomas (hiperémia e prurido) aparecem menos de 4 dias por semana ou por menos de 4 semanas, quando o quadro se mantém por mais de 4 semanas com manifestações mais de 4 dias por semana passamos a ter uma conjuntivite persistente (Leonardi et al. 2012).

Quanto à gravidade, os sintomas foram divididos em 3 graus: ligeiro, moderado e grave.

**Tabela 3 - Escala clínica de sintomas (Leonardi et al. 2012)**

Ligeiro	Moderado	Grave
Nenhum dos tópicos seguintes está presente	Um dos tópicos seguintes está presente	Pelo menos 2 dos tópicos seguintes estão presentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações na visão</li> <li>• Dificuldade em atividades diárias, leitura e/ou desporto</li> <li>• Diminuição do rendimento escolar ou de trabalho</li> <li>• Outros sintomas que incomodam o doente</li> </ul>		

Uma classificação em 3 graus, semelhante à anterior, foi também proposta no *consensus* para a conjuntivite alérgica por Sánchez-Hernández et al. em 2015.

Outra proposta, elaborada por O'Brien em 2013, com base numa escala para doenças do filme lacrimal (Behrens et al. 2006), prevê a divisão da conjuntivite alérgica em 3 níveis clínicos subdivididos em 4 graus: ligeira (graus 0 e 1), moderada (graus 2 e 3) e grave (grau 4) dependendo da gravidade dos sintomas, sinais clínicos e alterações da visão (O'Brien 2013).

### 4.3. Tratamento

Em medicina humana têm sido propostas diversas diretrizes e algoritmos para uniformizar e facilitar os ajustes terapêuticos na CA, à semelhança do que aconteceu para uniformizar critérios de diagnóstico.

Em 2012, Leonardi et al. propuseram que o tratamento fosse selecionado de acordo com o mecanismo imunológico da forma clínica apresentada pelo doente, tendo em atenção que algumas formas de tratamento eram mais ajustadas a uns quadros clínicos do que outras. Por exemplo, a imunoterapia seria mais adequada a doentes com quadros mediados

por IgE enquanto que os tratamentos com imunomoduladores seriam mais indicados em doentes com as formas proliferativas (KCA e KCV) (Leonardi et al. 2012).

O'Brien (2013) definiu que os tratamentos utilizados devem ser ajustados a 3 níveis de gravidade da doença: ligeiro, moderado e grave. Nas apresentações ligeiras devem ser feitas alterações no ambiente do doente acompanhadas do uso de lágrima artificial e antialérgicos. Nas formas moderadas, à estratégia anterior devem ser adicionados por períodos curtos corticosteroides. Por fim, as formas mais graves justificam o recurso a imunomoduladores (O'Brien 2013)

No *consensus* para a conjuntivite alérgica elaborado por Sánchez-Hernández et al. (2015) foi apresentado um algoritmo de tratamento que têm em conta a persistência, a gravidade e a evolução clínica dos sintomas:

**Tabela - 4 Proposta de tratamento do *consensus* para a conjuntivite alérgica (Sánchez-Hernández et al. 2015)**

Intermitente		Persistente
Ligeiro	Ligeiro-Moderado Moderado-Grave	Grave
Lubrificante + compressas frias + Anti-histamínico ou Estabilizador da membrana dos mastócitos	Agentes de ação múltipla	Corticosteroide tópico ocular + agente de ação múltipla
Reavaliar em 4 semanas	Reavaliar em 4 semanas	Reavaliar em 2 semanas
Se sem controlo dos sintomas passar ao nível seguinte. Se controlado manter até alívio dos sintomas.	Se sem controlo dos sintomas passar ao nível seguinte. Se controlado manter por 4 semanas.	Quando os sintomas estiverem controlados reduzir os corticosteroides a cada 3 dias até parar. Se o controlo dos sintomas não for atingido repensar o diagnóstico.
Evitar alérgenos e substâncias irritantes		
	Considerar imunoterapia alérgénio-específica	
Caso esteja presente rinite deve ser tratada de acordo com as guidelines respetivas		



Já com base na gravidade dos sintomas apresentados, as *guidelines* Japonesas de 2017 (Takamura et al. 2017) definem que nas apresentações mais ligeiras como a CAS devemos começar por introduzir um colírio antialérgico ou uma combinação dos mesmos e associar um corticosteroide em colírio nos períodos de exacerbação dos sinais clínicos ou quando os antialérgicos não permitem um controlo adequado da sintomatologia. O mesmo se aplica a doentes atópicos, ou seja, à KCA, sendo que nestes doentes é fundamental o tratamento das blefarites concomitantes. Nas formas moderadas a graves, como a KCV, deve iniciar-se de igual forma um colírio antialérgico, mas nestes casos os antialérgicos, normalmente, não permitem o controlo dos sinais clínicos e é necessário adicionar um imunomodulador tópico. Nos casos em que essa terapêutica não permite o controlo da sintomatologia, resta-nos adicionar um corticosteroide tópico, e por fim, oral. Sempre que o quadro clínico assim o permita, devem ser descontinuados os corticosteroides e posteriormente os imunomoduladores, de forma a que os doentes sejam mantidos, sempre que possível, apenas com antialérgicos (Takamura et al. 2017).

Este ano, Dupuis et al. (2020) propuseram um algoritmo simplificado para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal e perene com base, novamente, numa classificação em 3 graus de gravidade do quadro clínico: ligeiro, moderado e grave. Este algoritmo considera os fármacos de ação múltipla a 1ª opção terapêutica. Os corticosteroides e restantes opções devem ser associados a essa terapêutica sempre que necessário, de acordo com a gravidade dos sinais (Dupuis et al. 2020).

**Tabela 5 - Algoritmo de tratamento para a CAS e CAP, abordagem simplificada (Dupuis et al. 2020)**

<b>Ligeiro</b>	Utilizar a 1ª Linha.	Colírios de ação múltipla
<b>Moderado</b>	Quando os sinais e sintomas persistem.	Corticosteroides tópicos oculares
<b>Grave</b>	Estratégia deve ser selecionada individualmente.	Corticosteroides nasais, anti-histamínicos orais, imunoterapia, outros fármacos imunomoduladores (sem nenhuma ordem específica, podem ser utilizados em conjunto).

## **Capítulo III – Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina**

### **1. Introdução**

A conjuntivite alérgica é uma doença em que o número de casos diagnosticados parece ser inferior à casuística real, dependendo o diagnóstico da especialidade médica que está a avaliar o doente, tanto em medicina humana como em medicina veterinária (Bonini 2006, Lourenço-Martins et al. 2011).

Nos últimos anos em medicina humana, têm sido propostos diversos conjuntos de critérios de diagnóstico, juntamente com *scores* ou classificações clínicas, orientações de como o tratamento deve ser ajustado a cada um dos graus de doença incluídos nessas classificações.

Em medicina veterinária, até à data, não são conhecidas proposta semelhantes para a CAc.

O presente projeto de investigação foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA) e financiado pelo Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA) da faculdade de medicina veterinária da universidade de Lisboa com o projeto CIISA MIMV 5 de setembro de 2019.

### **2. Objetivos**

O objetivo deste trabalho é propor uma grelha de classificação que permita caracterizar clinicamente a CAc com base na valoração dos sinais clínicos. Para tal propõe-se a avaliação da gravidade de um conjunto de sinais clínicos da doença para padronização do diagnóstico. Para além disso, propõem-se 3 abordagens clínicas diferenciadas ajustadas à gravidade da doença.

### **3. Materiais e Métodos**

#### **3.1. Amostra em estudo**

Neste estudo retrospectivo foram incluídos os registos de 122 cães que se apresentaram à consulta de Oftalmologia do Hospital Escolar Veterinário – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, entre 2011 e 2020, obtendo um diagnóstico de conjuntivite alérgica.

#### **3.2. Critérios de Inclusão na Amostra**

Para que pudessem ser incluídos no estudo, no registo do animal devia constar a descrição de um exame oftalmológico completo, um exame dermatológico e uma classificação da dermatite atópica com recurso à escala CADESI-03 ou CADESI-04. Foram incluídos neste estudo cães que apresentavam sinais compatíveis com conjuntivite alérgica, podendo apresentar dermatite atópica concomitante.

Os cães selecionados não apresentavam outras alterações no exame oftalmológico, exceto os sinais característicos de conjuntivite alérgica canina, nem outras doenças dermatológicas. Com o objetivo de eliminar os principais diagnósticos diferenciais, para serem incluídos neste estudo todos os cães apresentavam as seguintes características:

- Reflexos pupilares direto e indireto, reflexo corneano e palpebral presentes
- Resposta de ameaça presente
- Teste de Schirmer I normal
- Pressão intraocular normal
- Ausência de alterações da câmara anterior e da Íris
- Ausência de efeito Tyndal
- Fundoscopia normal

#### **3.3. Avaliação Dermatológica**

Todos os cães foram sujeitos a um exame dermatológico completo e a uma classificação do grau de dermatite atópica com base no *Canine Atopic Dermatitis Extent*

*Severity Index* (CADESI), sendo que uma parte dos animais foi avaliado com CADESI-03 e outra parte CADESI-04. Para permitir a uniformização dos dados todos os valores quantitativos foram convertidos para uma escala qualitativa. Na versão CADESI-04 são avaliadas 20 partes do corpo para 3 tipos de lesões: eritema, liquenificação e escoriações/alopecia. Para cada região corporal é atribuída uma classificação de 0-4 dependendo da gravidade dos sinais cutâneos, perfazendo um total máximo de 180 pontos (Olivry et al. 2014). Após a atribuição da pontuação os animais são incluídos em intervalos qualitativos correspondentes ao grau de gravidade da doença: <10 ausência ou remissão da dermatite atópica; 10-34 DA ligeira; 35-59 DA moderada; ≥60 DA grave (Olivry et al. 2014).

Na versão CADESI-03 são avaliadas 62 regiões do corpo para 4 tipos de lesões: eritema, liquenificação, escoriações e alopecia autoinduzida, sendo que para cada uma destas lesões é atribuída uma classificação de gravidade 0-5. A pontuação máxima atribuível é de 1240 pontos, podendo a pontuação depois ser convertida para uma avaliação qualitativa, à semelhança do que acontece com o CADESI-04: 0-15 DA em remissão; 16-59 DA Ligeira; 60-119 DA moderada; ≥120 DA grave (Olivry et al. 2008).

Na grande maioria dos animais em estudo (110 em 122) também foi atribuída uma pontuação à região da cabeça, de forma a avaliar o envolvimento cutâneo da região periocular. Apesar desta região não ser contabilizada no CADESI-03 e no CADESI-04, é de extrema relevância para a conjuntivite alérgica, pois está geralmente afetada na presença de prurido ocular.

### **3.4. Avaliação Oftalmológica**

Todos os animais incluídos neste trabalho foram sujeitos a um exame oftalmológico completo, realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital Escolar, que incluiu os seguintes passos:

- Observação à distância dos dois olhos, incluindo as pálpebras e a restante região periocular.
- Avaliação do reflexo palpebral, corneano e pupilares direto e indireto em ambos os olhos.
- Avaliação da resposta de ameaça em ambos os olhos.
- Teste de Schirmer I, com recurso a tiras medidoras de produção lacrimal (*Schirmer tear test strips* – Eickemeyer, Sunbury-on-thames, Reino Unido). Foi considerado

como produção lacrimal normal o intervalo compreendido entre 15 – 25 mm/min (Gellat 2014).

- Medição da pressão intraocular de cada olho com o tonómetro TonoVet® (Kruuse – Dinamarca). As pressões foram consideradas normais quando compreendidas entre 15 – 25 mmHg (Featherstone and Heinrich 2013).
- Biomicroscopia em sala escura com recurso a Lâmpada de Fenda (Kowa SL15 - Tóquio, Japão).
- Fundoscopia em sala escura com recurso a oftalmoscópio indireto modificado (PanOptic™ Ophthalmoscope. Welch Allyn – Skaneateles Falls, E.U.A.).

### 3.5. Score clínico para a conjuntivite alérgica canina

Através de biomicroscopia com a lâmpada de fendas foram identificados os sinais clínicos de conjuntivite alérgica que estivessem presentes em cada olho e para cada um desses sinais foi atribuída uma pontuação de 0 – 3 de acordo com a gravidade do sinal clínico avaliado (Tabela 6). A avaliação do prurido foi feita com base na história clínica questionando o dono sobre a presença, frequência e gravidade dos comportamentos que refletem o prurido e em alterações da região periocular como alopecia e escoriações que possam estar relacionadas com comportamentos de coçar. Com base nas pontuações de cada olho foi calculada a média das pontuações dos dois olhos e o valor final foi convertido para uma escala qualitativa (score clínico) que reflete a gravidade do quadro clínico (Tabela 7).

**Tabela 6 - Avaliação quantitativa dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica canina. A cada sinal clínico é atribuída uma pontuação 0-3. A pontuação máxima para cada olho é 18 pontos.**

Sinais Clínicos (0-3)	Olho Esquerdo	Olho Direito
Hiperémia conjuntival		
Quemose		
Prurido		
Epífora		
Corrimento ocular		
Queratite		
Score total		
Score médio		

**Tabela 7 - Score clínico da conjuntivite alérgica canina. Conversão da pontuação média dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica.**

Quadro Clínico Ligeiro	Quadro Clínico Moderado	Quadro Clínico Grave
1-4	5-9	10-18

### 3.6. Análise Estatística

Os dados foram organizados e estudados com recurso ao Excel e ao *R Commander* 4.0.0.

Com o Excel foi feita a organização dos dados numa tabela através da qual se calculou a média e desvio padrão das variáveis numéricas assim como a frequência e prevalência de quadros e sinais clínicos. Com esses dados foram construídos gráficos para facilitar a compreensão e organização dos dados.

Com o *R Commander* foi avaliada a distribuição dos animais de acordo com o sexo (*1-sample proportion test*) e uma possível relação do sexo com o grau atribuído na escala qualitativa do CADESI-03 e 04 e no score clínico (qualitativo) para a conjuntivite alérgica canina através do teste de Qui-quadrado. Foi feita a avaliação do tipo de distribuição dos registos da idade com o teste *Spahiro-Wilk*. Como a idade não seguia uma distribuição normal ( $p\text{-value}= 0.00005$ ) realizaram-se testes *Kruskal-Wallis* que permitiram testar a influência da idade na gravidade dos quadros clínicos de conjuntivite alérgica (score clínico) e de dermatite atópica (CADESI-03 e 04).

Para avaliar a correspondência entre a pontuação atribuída na grelha e o score clínico recorreu-se ao teste ANOVA, assim como para estudar a relação do score ocular quantitativo com a escala qualitativa do CADESI-03 e 04. Optou-se por este teste porque o score ocular quantitativo seguia uma distribuição normal ( $p\text{-value}= 0.18$ ) no teste *Spahiro-Wilk*.

Com recurso novamente ao Qui-quadrado e ANOVA testou-se a relação do quadro ocular com o quadro dermatológico, ou seja, a relação entre o CADESI-03 e 04 e os scores da conjuntivite alérgica canina qualitativos e quantitativos. Após verificada a distribuição não normal dos dados do prurido ocular (OD:  $p\text{-value}= 8.8\text{e-}9$ ; OS:  $p\text{-value}= 8.7\text{e-}9$ ) e da pontuação atribuída às lesões dermatológicas na região da cabeça ( $p\text{-value}= 2.8\text{e-}11$ ), foi testada a sua correlação com o teste de correlação de *Spearman*. O mesmo foi feito entre

os seguintes sinais clínicos: quemose (OD:  $p\text{-value}= 7.4\text{e-}9$ ; OS:  $p\text{-value}= 4.1\text{e-}9$ ), hiperémia (OD:  $p\text{-value}= 9.5\text{e-}9$ ; OS:  $p\text{-value}= 8.7\text{e-}9$ ), queratite (OD:  $p\text{-value}< 2.2\text{e-}16$ ; OE:  $p\text{-value}< 2.2\text{e-}16$ ) e prurido, também com distribuição não normal, e o *score* ocular quantitativo para testar a sua correlação.

Em todos os testes considerou-se que o resultado era estatisticamente significativo quando  $p\text{-value} < 0.05$ , portanto foi utilizado um intervalo de confiança de 95%.

## **Capítulo IV – Resultados**

### **1. Caracterização da amostra**

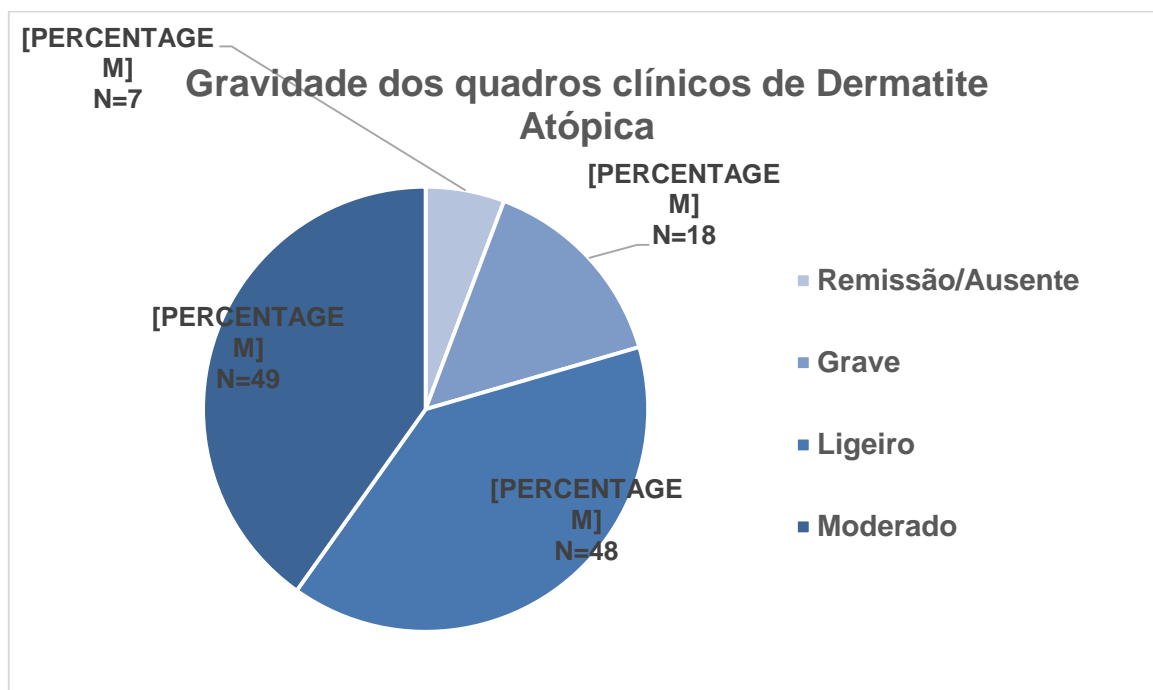
Para este estudo foram utilizados os dados de 122 canídeos. Esta amostra incluí 58 fêmeas e 64 machos sem diferença estatística na distribuição dos animais por sexo ( $p\text{-value}= 0.587$ ). Estes cães tinham idades compreendidas entre 10 meses e 13 anos, com uma média de  $4.80 \pm 2.94$  anos. Quanto às raças, a distribuição foi a seguinte: 2 American Staffordshire, 1 Basset Hound, 1 Beagle, 1 Border Collie, 3 Boxer, 9 Buldogue Francês, 7 Buldog Inglês, 1 Bullmastif, 2 Cão de Água Português, 2 Cavalier King Charles, 6 Cocker Spaniel, 1 Dogue de Bordéus, 2 Fox Terrier, 4 Golden Retriever, 16 Labrador Retriever, 1 Lulu da Pomerânia, 2 Pastor Alemão, 1 Perdigueiro Português, 1 Pinsher, 1 Pitbull, 4 Pug, 1 Rafeiro Alentejano, 9 Shih Tzu, 1 Spring Spaniel, 6 Weimaraner, 1 West Highland White Terrier, 6 Yorkshire Terrier e 29 animais sem raça definida (Anexo I ).

### **2. Avaliação Dermatológica**

Todos os cães passaram por uma avaliação das lesões cutâneas com base numa das escalas aprovadas para a avaliação da dermatite atópica canina (Anexo II). Dada a utilização de diferentes escalas, não foi possível calcular a média e desvio padrão para a avaliação quantitativa deste parâmetro. No entanto, com base na conversão para a escala qualitativa, obtivemos a seguinte distribuição de quadros clínicos dermatológicos: 39% DA ligeira (48/122), 40% DA moderadas (48/122), 15% DA graves (18/122) e 6% dos cães apresentavam um quadro clínico em remissão/ ausente (7/122) (gráfico 1).



**Gráfico 1 - Distribuição da gravidade dos quadros clínicos de Dermatite Atópica.**



**Figura 2 - Eritema, hiperpigmentação e liquenificação em zonas características de dermatite atópica canina (axilas e abdomen), representando quadros graves de DAc (foto original da autora e foto gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).**

A gravidade do quadro dermatológico de dermatite atópica representada neste estudo pelo CADESI-03 e CADESI-04 qualitativos não apresentou relação com o sexo ( $p$ -value= 0.5) nem com a idade ( $p$ -value= 0.9) em que os cães foram diagnosticados.

Nos registos utilizados neste trabalho, em 110 dos 122 cães havia registo duma pontuação atribuída à região da cabeça com base no CADESI-03 e CADESI-04, ou seja,

que teve em conta o eritema, liquenificação, alopecia e escoriações existentes nessa região, assim como a gravidade de cada um desses sinais clínicos. A média para avaliação das lesões presentes nessa região foi  $14,45 \pm 14,07$ . Quando estudada a relação entre esta pontuação e a gravidade do prurido ocular verificou-se que o grau de prurido ocular não estava correlacionado com o score da cabeça (OD:  $p\text{-value} = 0.64$  e  $\rho = -0.04$ ; OE:  $p\text{-value} = 0.45$  e  $\rho = -0.07$ ).



**Figura 3 - Alopecia periocular resultante de prurido intenso num cão com CAC (foto gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).**

### **3. Avaliação Oftalmológica**

Todos os cães foram sujeitos a um exame oftalmológico completo (Anexo III), que incluía a técnica de Biomicroscopia, necessária para a atribuição a cada sinal clínico de uma pontuação (0-3 para cada sinal clínico presente em cada olho), o que permitiu o cálculo de um somatório para cada olho. Foi calculada a média dos somatórios dos dois olhos, correspondendo esse valor ao score quantitativo. Posteriormente, com base na pontuação atribuída ao quadro clínico foi feita uma conversão para o score clínico da conjuntivite alérgica canina (Anexo IV). Não foram incluídos cães cujo exame oftalmológico apresentasse alterações incompatíveis com os critérios de inclusão neste estudo.

A média do score para a conjuntivite alérgica atribuído ao olho esquerdo foi de  $6,54 \pm 2,90$ , para o olho direito foi  $6,57 \pm 2,90$  e a média dos dois olhos foi  $6,55 \pm 0,02$ . Na amostra em estudo existiam 89 quadros simétricos (73%) e 33 quadros assimétricos (27%). Nestes

últimos a diferença entre o score quantitativo atribuído a cada olho foi em média  $1.4 \pm 0.67$ . Não existiam quadros unilaterais na amostra.



**Figura 4 - Hiperémia conjuntival (foto original da autora)**



**Figura 5 - Quemose (foto original da autora)**





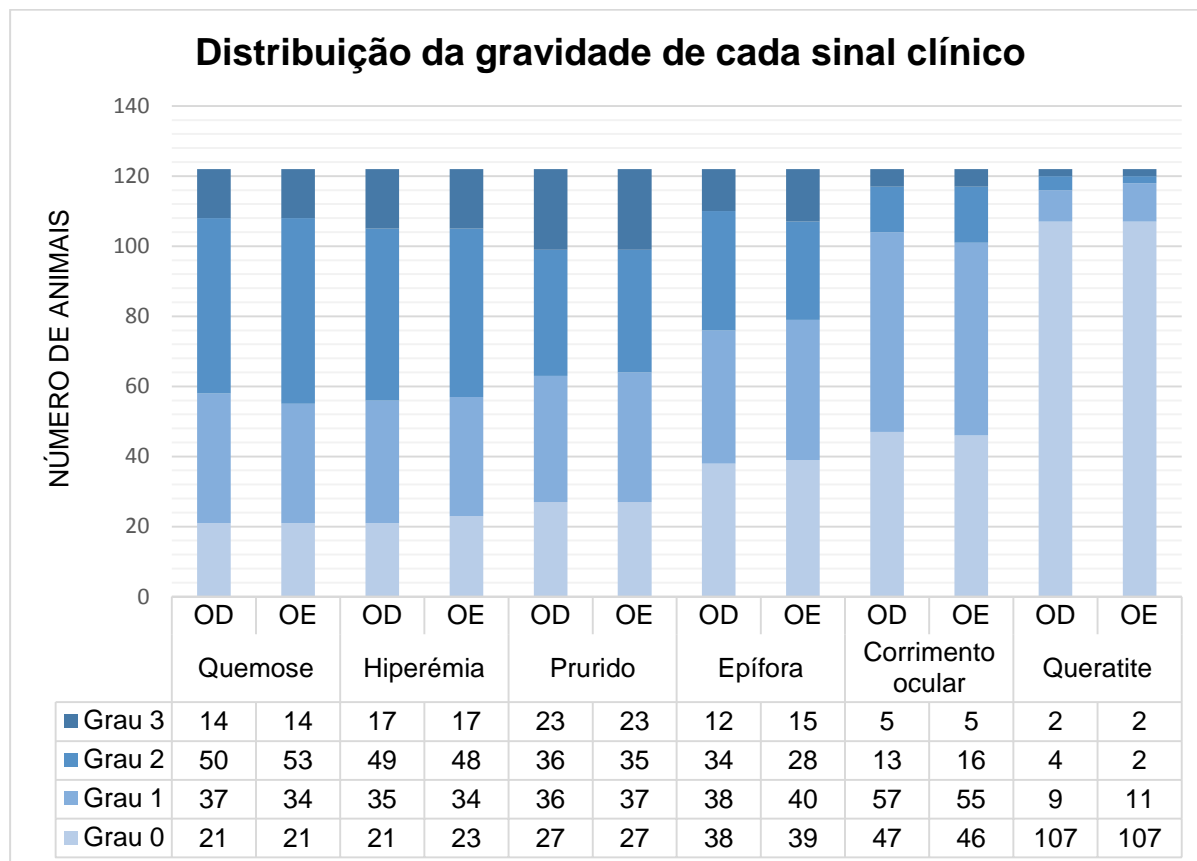
**Figura 6 - Epifora marcada em cadela com CAc (foto original da autora).**



**Figura 7 - Corrimento ocular seroso em cão com CAC (foto original da autora).**

A distribuição da gravidade de cada sinal clínico (hiperémia, quemose, prurido, corrimento ocular, epífora, queratite) para o olho esquerdo e direito está representada no gráfico 2.

**Gráfico 2 - Distribuição da gravidade de cada sinal clínico para o olho direito e esquerdo.**

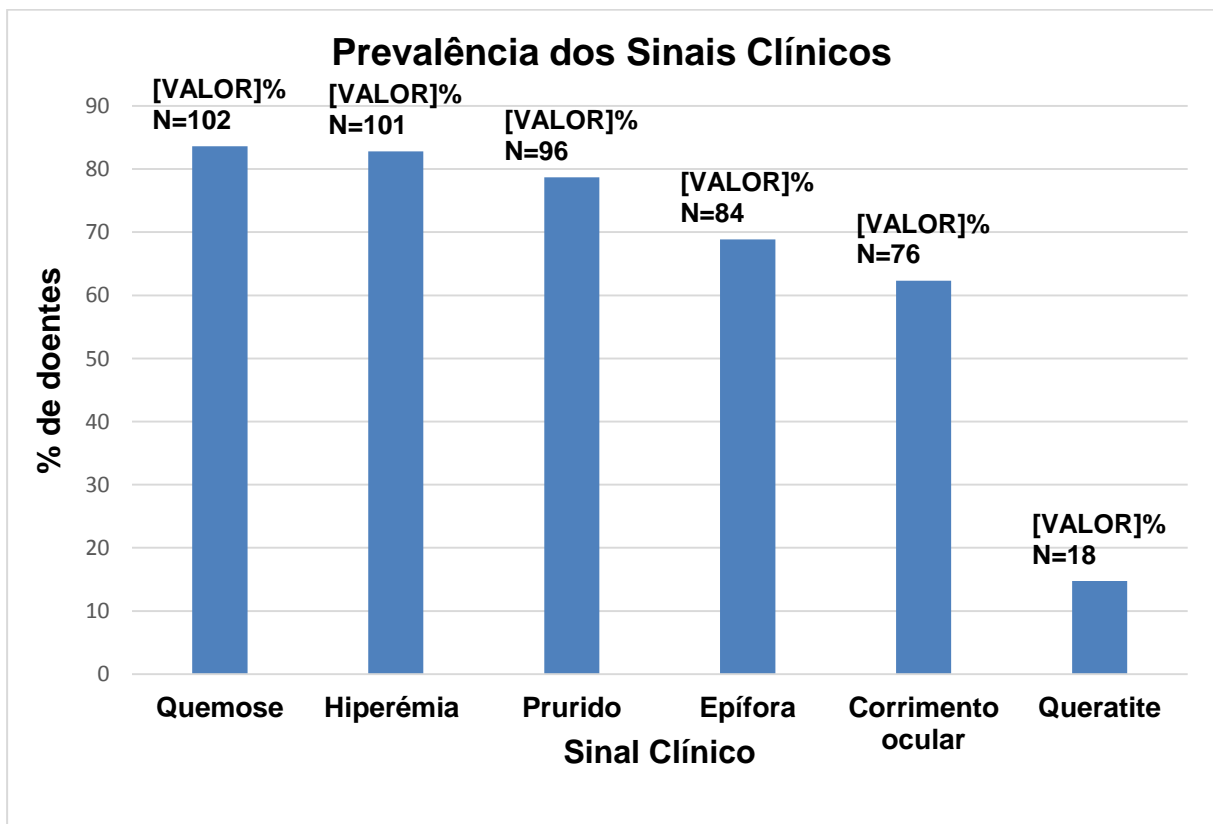


Nesta amostra o sinal clínico mais prevalente foi a quemose (83,61%) seguida da hiperémia conjuntival (82,77%), do prurido (78,70%), da epífora (68,85%), do corrimento ocular (62,30%) e por fim, da queratite (14,75%) que corresponde ao sinal clínico menos frequente. A tríade de sinais clínicos mais comuns nesta doença (quemose, hiperémia e prurido) apresentou uma prevalência de 55%, ou seja, mais de metade dos animais apresentou um quadro clínico composto por, pelo menos, hiperémia, quemose e prurido (gráfico 3).



**Figura 8 - Tríade da conjuntivite alérgica canina: hiperémia, quemose e prurido ocular (identificado nesta foto pela alopecia periocular) (foto gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).**

**Gráfico 3 - Prevalência dos sinais clínicos.**



#### **4. Correlação do score da conjuntivite alérgica canina com as sinais clínicos, sexo e idade**

Verificou-se que os sinais clínicos que compõem a tríade estavam estatisticamente correlacionados de forma positiva com o *score* quantitativo para a conjuntivite alérgica canina (prurido OD: *p-value*= 1e-14 e rho= 0.63; prurido OS: *p-value*= 2.3e-15 e rho= 0.64; quemose OD: *p-value* <2.2e-16 e rho= 0.67; quemose OS: *p-value* <2.2e-16 e rho= 0.70; hiperémia OD: *p-value*= 4.87e-10 e rho= 0.53; hiperémia OS: *p-value*= 4.46e-10 e rho=0.53).

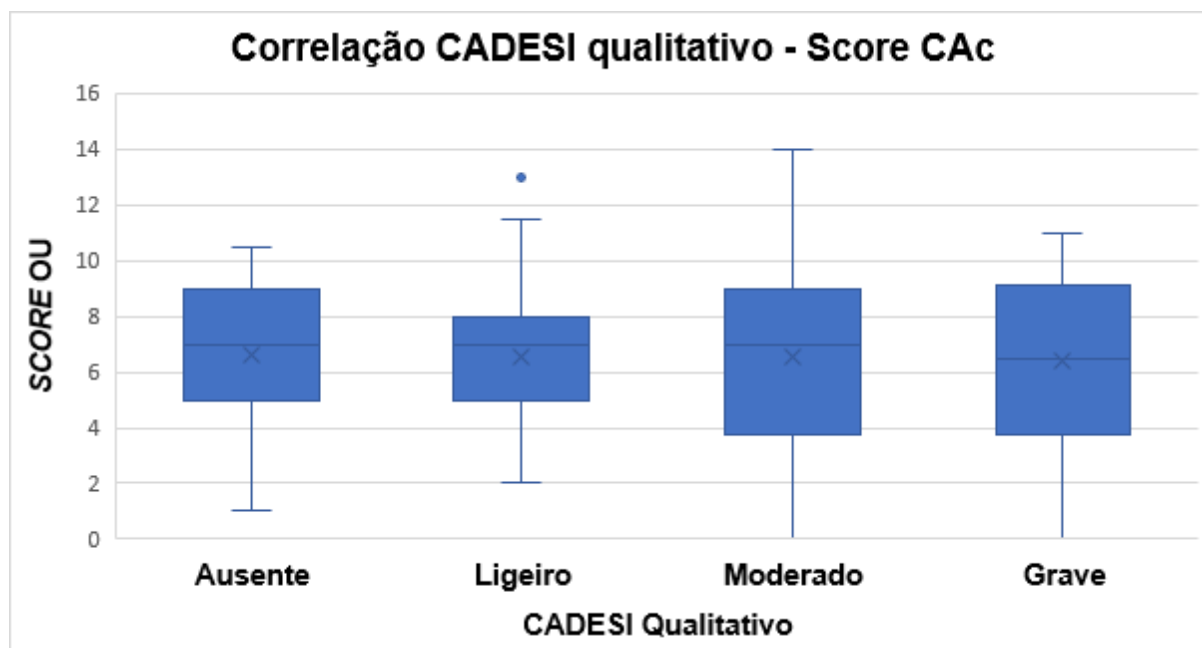
A gravidade do envolvimento da córnea também estava positivamente correlacionada com o *score* quantitativo (OD: *p-value*= 0.001 e rho= 0.29; OS: *p-value*= 0.02 e rho= 0.21), apesar da menor incidência.

Por fim, concluiu-se que neste grupo de cães com conjuntivite alérgica canina a gravidade do quadro clínico de conjuntivite alérgica não se encontrava correlacionada com o sexo (*p-value*= 0.06), nem com a idade (*p-value*= 0.8) dos animais no momento do diagnóstico.

#### **5. Relação entre o score da conjuntivite alérgica canina e o score da dermatite atópica – CADESI-03 e CADESI-04**

A gravidade das lesões cutâneas de dermatite atópica, avaliadas neste estudo com recurso ao CADESI-03 e CADESI-04, não estava correlacionada com o *score* clínico para a conjuntivite alérgica em que foi atribuído um nível qualitativo de gravidade ao quadro clínico (*p-value*= 0.4). O mesmo aconteceu quando estudada a correlação da gravidade das lesões cutâneas com o *score* de conjuntivite alérgica canina (*p-value*= 0.997) (gráfico 4).

**Gráfico 4 - Correlação do score quantitativo da conjuntivite alérgica canina com a avaliação dermatológica realizada com recurso ao CADESI-03 e CADESI-04**



## 6. Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina

Cada sinal clínico selecionado foi classificado com um grau que varia de 0 (ausente) a 3 (grave), de forma semelhante ao descrito em medicina humana (Efron et al. 2001; O'Brien 2013). Com base nesta avaliação quantitativa foi calculado um somatório para cada olho e posteriormente foi calculada a média dos somatórios atribuídos aos dois olhos, desta forma o valor obtido reflete a generalidade do quadro clínico apresentado pelo cão. Esse valor é depois convertido para o grau ligeiro, moderado ou grave do score clínico.




Os limites de cada grau foram definidos com base na observação e experiência clínica da Doutora Esmeralda Delgado e na distribuição estatística dos sinais clínicos. A tríade (hiperémia, quemose e prurido) está geralmente presente nos casos diagnosticados, se cada sinal clínico obtiver um grau ligeiro (1), mesmo que eventualmente um dos sinais seja um pouco mais grave obtendo um grau 2, permanecemos num score até 4 pontos (ligeiro). Quando à tríade é atribuída uma pontuação moderada (2) podendo associar-se a presença de epífora e, menos frequentemente, o corrimento ocular em graus ligeiros (1) a moderados (2) o score final, geralmente, atinge uma pontuação até 10 pontos. Quando há envolvimento da córnea e a tríade assume maior gravidade, podendo existir epífora e/ ou corrimento ocular, obtemos scores que igualam e ultrapassam os 10 pontos.



Com base nas pontuações obtidas, com recurso à avaliação quantitativa proposta, os diferentes quadros clínicos apresentados pelos animais envolvidos neste estudo foram classificados em ligeiro, moderado ou grave.

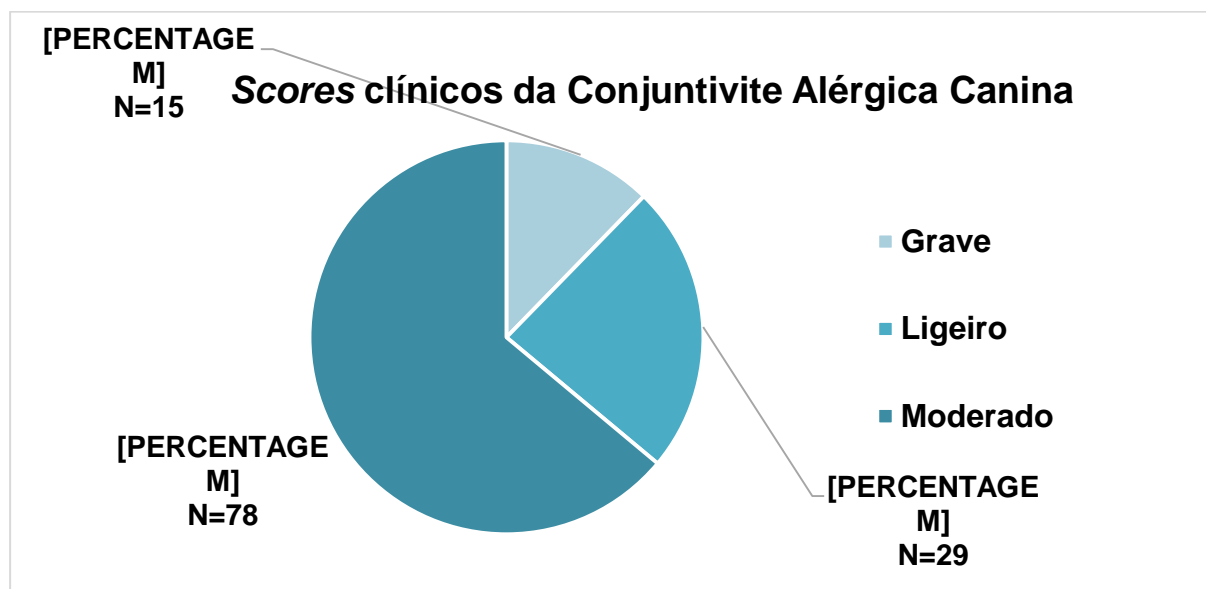
A tabela seguinte corresponde ao score clínico proposto. A tabela foi ilustrada com fotos exemplificativas de cada nível do score de forma a facilitar a comparação de diferentes quadros clínicos.

**Tabela 8 - Score clínico para a conjuntivite alérgica canina ilustrado.**

<b>Quadro Clínico Ligeiro</b>	<b>Quadro Clínico Moderado</b>	<b>Quadro Clínico Grave</b>
<b>1-4</b>	<b>5-9</b>	<b>10-18</b>
 <p><b>Figura 9 - CAC Ligeira</b> (foto gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).</p>	 <p><b>Figura 10 - CAC Moderada</b> (foto original da autora)</p>	 <p><b>Figura 11 - CAC Grave com envolvimento da córnea</b> (foto gentilmente cedida pela colega Marta Dinis).</p>

De acordo com *score* clínico proposto, os 122 casos de conjuntivite alérgica incluídos neste estudo distribuem-se da seguinte forma: 29 quadros ligeiros, 78 casos moderados e 15 casos graves (gráfico 5).

**Gráfico 5 - Distribuição da gravidade dos quadros clínicos de conjuntivite alérgica canina**



Para avaliar a fiabilidade da conversão do *score* ocular quantitativo para o *score* clínico qualitativo foi testada a relação entre ambos os *scores*. Foi demonstrado que a pontuação obtida na grelha de classificação proposta para a CAC de ambos os olhos, apresenta correspondência com o *score* clínico qualitativo proposto ( $p\text{-value} < 2e-16$ ).

## **7. Proposta de abordagem terapêutica de acordo com o *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina**

Na sequência do *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina apresentamos uma proposta de protocolos terapêuticos ajustados à gravidade da sintomatologia. Esta é baseada nas *guidelines* existentes para a conjuntivite alérgica humana (O'Brien 2013, Sánchez-Hernández et al. 2015, Dupuis et al. 2020) e na experiência clínica do Serviço de Oftalmologia do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. Nenhum trabalho semelhante para a abordagem terapêutica da

conjuntivite alérgica foi encontrado pela autora, à data deste trabalho, em medicina veterinária.

É proposto que todos os animais devem evitar o contacto com o alergénio (evitar que os animais durmam nas camas dos donos, viagem com a cabeça fora da janela, frequentem praias ou jardins) e utilizar diariamente uma lágrima/ lubrificante ocular. Nos casos de conjuntivite alérgica ligeira deve ser utilizado um colírio antialérgico (estabilizadores das membranas de mastócitos, anti-histamínicos e agentes de múltipla ação). Nos quadros moderados, às estratégias anteriores deve ser associado um corticosteroide tópico e ponderado o recurso à imunoterapia específica e ao uso de colar isabelino. Nos casos de conjuntivite alérgica grave devem ser utilizados os imunomoduladores tópicos (Ciclosporina A e Tacrolimus) associados a todas as restantes opções. Quadros de CAC moderados e graves carecem de avaliação dermatológica, portanto, devem ser referenciados para o médico veterinário dermatologista.

A tabela 9 ilustra sucintamente a proposta elaborada para a terapêutica da CAC.

**Tabela 9 - Proposta de protocolos terapêuticos ajustados ao score clínico da conjuntivite alérgica canina.**

Conjuntivite Alérgica Ligeira	Conjuntivite Alérgica Moderada	Conjuntivite Alérgica Grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evicção do Alergénio</li> <li>• Lágrima Artificial/ Lubrificante ocular</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antialérgico Tópico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antialérgico Tópico</li> <li>• Colar Isabelino</li> <li>• Corticosteroide Tópico</li> <li>• Imunoterapia específica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antialérgico Tópico</li> <li>• Colar Isabelino</li> <li>• Corticosteroides</li> <li>• Imunoterapia específica</li> <li>• Imunomoduladores tópicos</li> </ul>
	<div> <div></div> <div>Referência para o médico veterinário dermatologista</div> <div></div> </div>	

## Capítulo V – Discussão

Na conjuntivite alérgica canina não existem *guidelines* específicas para o diagnóstico, para a classificação nem protocolos terapêuticos ajustados. Dai surgiu a necessidade de realização deste trabalho.

### 1. Caracterização da Amostra

Na amostra em estudo existiam 58 fêmeas e 64 machos, o que estatisticamente não representa uma diferença significativa na distribuição por sexo dos animais com conjuntivite alérgica canina. Recentemente, um trabalho que comparou cães com doenças inflamatórias perioculares e cutâneas realizado em cães saudáveis também não encontrou diferenças significativas entre sexos (Martinez et al. 2020). Esta inconsistência nos resultados relativos ao sexo dos animais com conjuntivite alérgica e a possível ausência de predisposição sexual é concordante com o que está descrito para a dermatite atópica canina. Para a dermatite atópica os resultados são também inconsistentes, sendo que em alguns artigos é defendida a ausência de predisposição sexual (Willemse and Van Den Brom 1983; Saridomichelakis et al. 1999; Favrot 2009) enquanto que em outros existe uma maior representação de um dos sexos (Nesbitt 1978; Scott 1981). Na conjuntivite alérgica humana existe predisposição sexual dependente da forma clínica apresentada: nas formas CAS e CAP existe uma maior representação do grupo feminino (dados da sociedade de alergologia ocular japonesa citados por Takamura et al. 2017), enquanto que nas formas KCV e KCA são os homens os mais afetados (Leonardi 2013; La Rosa et al. 2013; Prokopich et al. 2018).

Os animais envolvidos neste trabalho tinham à data em que foi realizado o diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica idades que variavam entre os 10 meses e os 13 anos. A média de idades encontrada foi de  $4.80 \pm 2.94$  anos. Na dermatite atópica o início dos sinais clínicos ocorre entre os 6 meses e os 3 anos (Griffin and DeBoer 2001), sendo este intervalo inferior ao resultado obtido neste trabalho. No entanto, deve ser tido em conta que a idade de diagnóstico nem sempre corresponde à idade em que se iniciaram os sinais clínicos, pois muitos donos têm dificuldade em detetar precocemente os sinais de alergia. Não estão disponíveis informações relativas à data de início dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica para a amostra em estudo. A conjuntivite alérgica pode surgir de forma isolada, sem a presença de dermatite atópica (Peña and Leiva 2008), assim sendo, não temos garantias de que a idade em que surgem os sinais clínicos seja a mesma definida

para a dermatite atópica. Em humanos a conjuntivite alérgica pode surgir em qualquer idade (Sánchez-Hernández et al. 2015), mas algumas formas clínicas são mais frequentes em faixas etárias específicas, como é o caso da KCV que é mais frequente em crianças e da KCA que, geralmente, surge em jovens adultos, progredindo com a idade (Leonardi et al. 2012).

O grupo de cães em estudo é dominado por cães de raça definida (93 num total de 122 cães), distribuídos por 27 raças. Esta distribuição dos cães é concordante com o que foi descrito para a dermatite atópica canina (Favrot 2009).

A dermatite atópica é uma doença hereditária em que a genética tem um importante papel na predisposição para a atopia, mas esta predisposição é posteriormente modulada pelo ambiente em que o animal vive (Bizikova et al. 2015). Isto coloca os animais de raça pura em maior risco de desenvolver atopia. Diversas raças representadas nesta amostra estão descritas como predispostas para a dermatite atópica como é o caso das raças Boxer, Bouledogue francês, Cocker spaniel, Golden retriever, Pastor alemão, Fox terrier, West Highland White Terrier, entre outras (Jaeger et al. 2010). No entanto, devemos ter sempre em conta que a predisposição racial para a dermatite atópica varia com a área geográfica em estudo (Jaeger et al. 2010). Exemplo disto é o Cão de Água Português, com alguns exemplares incluídos neste estudo. Esta raça autóctone que surge com frequência na clínica em Portugal, sendo predisposta para a dermatite atópica canina que se manifesta com um fenótipo próprio da raça e inclui em mais de 50% dos casos conjuntivite alérgica (Casimiro 2017). No entanto, esta raça não aparece listada com frequência em artigos referentes à dermatite atópica canina.

## **2. Exame dermatológico**

A avaliação da dermatite atópica dos animais incluídos neste trabalho foi elaborada com recurso ao CADESI-03 e 04, e a cada cão foi atribuído um grau qualitativo que variou entre: ausente/remissão, ligeiro, moderado e grave. A grande maioria dos animais exibia quadros moderados (40%) e ligeiros (39%) de dermatite atópica, existindo apenas 15% de quadros graves e um pequeno número de animais em remissão ou com sinais cutâneos ausentes (6%)

O pequeno número de cães sem lesões cutâneas ou com um quadro de dermatite atópica em remissão (18 cães em 122), reforça a ideia de que a conjuntivite alérgica surge normalmente em conjunto com a dermatite atópica e que o seu aparecimento de forma

isolada é bem menos comum (Peña and Leiva 2008). No entanto, a interpretação destes resultados deve ser feita de forma cautelosa, tendo em conta algumas limitações desta escala que podem influenciar os resultados obtidos. Para que se obtenha um CADESI-03 ou CADESI-04 elevado as lesões têm de estar distribuídas por várias das regiões avaliadas na escala: quando as lesões são localizadas, mesmo que sejam lesões graves, é matematicamente impossível atingir um CADESI-03 ou CADESI-04 elevado, ou seja, vamos obter a pontuação máxima para a região afetada mas o somatório final obtido com a utilização da escala será sempre reduzido (Hill et al. 2010). Quando esse somatório é convertido para a escala qualitativa o nosso resultado pode ser definido como um quadro ligeiro ou moderado que acaba por não ser real porque o que existe é um quadro lesional grave, mas localizado. Isto deve ser tido em conta em animais com conjuntivite alérgica que podem ter lesões graves, mas localizadas na região da cabeça devido ao prurido ocular, o que será refletido num CADESI-03 ou CADESI-04 reduzido se as restantes regiões estiverem pouco afetadas. Numa tentativa de melhor avaliar as regiões envolvidas na conjuntivite alérgica, ou seja, a região periocular e da cabeça no geral, foi atribuído à maioria dos animais em estudo um *score* para a região da cabeça que avalia as lesões relacionadas com a atopia de forma semelhante ao CADESI-03 e 04. A média do *score* obtido para a região da cabeça foi de  $14,45 \pm 14,07$  num máximo de 120 pontos e não foi encontrada uma relação com o prurido ocular avaliado no *score* da conjuntivite alérgica, parâmetro que seria a causa mais provável das lesões periorcárias e nas regiões envolventes devido ao comportamento de coçar/esfregar estas regiões. Para a interpretação deste resultado deve ser considerado que nem sempre as lesões encontradas refletem o grau de prurido manifestado pelos cães. É exemplo disto o eritema, que se correlaciona com o prurido mas não de forma proporcional (Hill et al. 2010) ou os animais que apresentam “*pruritus sine material*” (Favrot et al. 2010).

No nosso estudo não se encontrou predisposição de sexo para quadros mais graves de dermatite atópica. Esta ausência de relação entre a gravidade das lesões de dermatite atópica e o sexo dos cães é concordante com alguma da bibliografia existente (Willemse and Van Den Brom 1983; Saridomichelakis et al. 1999; Favrot 2009).

A idade de diagnóstico dos animais não apresentou correlação com a gravidade das lesões de dermatite atópica encontradas no momento do diagnóstico, ou seja, a idade do animal no momento do diagnóstico foi independente da gravidade do quadro clínico. A bibliografia refere que a idade para o início dos sinais clínicos é inferior a 3 anos e que apenas cerca de 15% dos cães inicia manifestações de dermatite atópica após essa idade (Griffin and DeBoer 2001; Favrot et al. 2010). Apesar da média de idades obtida neste estudo ser ligeiramente superior aos 3 anos ( $4.80 \pm 2.94$  anos), podemos suspeitar que esta

diferença esteja relacionada com intervalo de tempo compreendido desde o momento em que o animal inicia as manifestações alérgicas até ao momento da consulta.

### 3. Exame oftalmológico

A média do *score* quantitativo atribuído aos dois olhos foi de  $6.55 \pm 0.02$ . Para o olho direito obteve-se uma média de  $6.57 \pm 2.90$  e para o olho esquerdo de  $6.54 \pm 2.90$ . Estes valores correspondem a quadros clínicos de conjuntivite alérgica moderada.

Neste estudo 64% dos cães apresentaram quadros moderados, seguido por 24% de quadros ligeiros e apenas 12% de quadros graves da doença. Isto parece indicar que a doença na espécie canina tem manifestações mais graves do que na espécie humana, em que as formas ligeiras são as apresentações mais frequentes (Friedlaender 2011). Por outro lado, também levanta a hipótese de que os quadros ligeiros de doença passaram despercebidos, uma vez que o animal não verbaliza os seus sintomas de desconforto ocular e muitas vezes o prurido periocular manifestado por roçar a cabeça nos objetos como sofás, tapetes ou pernas dos donos, não é percebido como sintoma da doença. O valor obtido para a gravidade da CAC com o preenchimento da grelha de sinais clínicos para ambos os olhos, apresentou uma boa correlação com o grau clínico atribuído *no score* clínico, permitindo-nos converter as pontuações dos diferentes trabalhos e compará-los de forma mais uniforme.

Todos os cães apresentavam quadros bilaterais de conjuntivite alérgica. Esta é a apresentação mais comum em medicina humana (Friedlaender 2011). A grande maioria dos quadros foi simétrica (73%) e a assimetria apresentada pelos restantes cães foi muito discreta (média de  $1.4 \pm 0.67$ ).

Os 3 sinais clínicos mais prevalentes nesta amostra foram a quemose (83.61%), a hiperémia conjuntival (82.77%) e o prurido (78,70%). Mais de metade dos cães com conjuntivite alérgica (55%) apresentaram quadros clínicos compostos por, pelo menos, estes 3 sinais em conjunto. Esta tríade de sinais clínicos é causada pelos mediadores da fase precoce da reação alérgica, dos quais a histamina é o mais importante (Negro-Alvarez et al. 1996 citado por Bielory 2000<sup>8</sup>; Leonardi 2013) e é referida em medicina humana como sendo uma forma bastante fiável de descrever a conjuntivite alérgica (Bielory 2000b).

O prurido é classificado em medicina humana como o sinal clínico mais característico de conjuntivite alérgica (Leonardi et al. 2012; Takamura et al. 2017). Nos cães com

---

<sup>8</sup> Negro-Alvarez JM, Funes E, Canovas GA, et al. 1996. Antiallergic properties of antihistamines. *Allergol Immunopathol.* 24:177-83

conjuntivite alérgica, apesar deste sinal clínico ser o que mais vezes recebeu o grau máximo de gravidade (grau 3) quando comparado com os restantes sinais clínicos, 21.30% dos animais não foi diagnosticado com prurido. Esta percentagem pode resultar da dificuldade inerente à avaliação deste sinal clínico nos cães, dado esta avaliação estar maioritariamente dependente do questionário feito aos donos e da perceção que estes têm dos comportamentos relacionados com o prurido. Durante a obtenção da história clínica verificamos, por diversas vezes, que os donos não reconhecem grande parte dos comportamentos relacionados com prurido como tal. Devemos ainda ter em consideração que a perceção do prurido é individual e muito dependente da sensibilidade e atenção de cada dono. Sendo assim, podemos suspeitar que alguns dos cães considerados livres de prurido possam não o ser de facto.

Cerca de 60% dos animais apresentou epífora e corrimento ocular, geralmente em graus ligeiros, estes sinais clínicos, apesar de menos frequentes do que a tríade, estão também descritos como sinais clínicos de conjuntivite alérgica canina na literatura, sobretudo se associados à tríade (Peña and Leiva 2008; Lourenço-Martins et al. 2011; Maggs 2013).

A queratite foi o sinal clínico menos frequente entre todos os animais estudados (15%) e, quando presente, é quase sempre ligeira. No entanto, verificou-se uma correlação positiva entre o grau de envolvimento da córnea e o *score* ocular médio obtido. Na conjuntivite alérgica humana o envolvimento da córnea é característico das formas graves e crónicas da doença como a KCA e KCV: geralmente na CAS e na CAP não há envolvimento da córnea (Mantelli et al. 2009; Leonardi et al. 2012). Assim sendo, é provável que os cães que apresentam este sinal clínico sejam os que apresentam quadros de conjuntivite alérgica mais graves e com maior cronicidade.

A gravidade da conjuntivite alérgica, tal como o quadro de dermatite atópica, não apresenta relação com o sexo nem com a idade dos cães no momento do diagnóstico.

#### **4. Relação entre o *score* da conjuntivite alérgica canina e o *score* da dermatite atópica – CADESI-03 e CADESI-04**

Na amostra em estudo, a gravidade das lesões cutâneas de dermatite atópica avaliadas com recurso ao CADESI-03 e CADESI-04 e às quais foi atribuído um grau qualitativo ligeiro, moderado, grave ou em remissão/ausente, não apresentou correlação estatística com o *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina, também definido como



ligeiro, moderado ou grave. Portanto, animais com lesões de dermatite atópica mais grave não apresentam obrigatoriamente conjuntivite alérgica mais grave. Esta ausência de correlação foi descrita por Lourenço-Martins et al. 2011, que propôs que isto resulte de uma resposta específica individual de cada cão ao alergénio, ou seja, alguns animais respondem à exposição com um quadro predominantemente ocular e outros com um quadro predominantemente cutâneo devido à “pré-programação” de determinadas regiões do corpo para reagirem à presença de um alergénio (Marsella et al. 2006; Lourenço-Martins et al. 2011). O facto dos cães com alergia alimentar apresentarem com menos frequência conjuntivite concomitante com as lesões cutâneas do que os cães com alergia de origem ambiental (Hagen-Plantinga et al. 2017) levanta também a possibilidade de vias de exposição diferentes levarem a manifestações alérgicas diferentes.

Para a avaliação deste resultado devem também ser consideradas as limitações inerentes ao CADESI-03 e CADESI-04 já descritas no tópico 2 deste capítulo, como é o caso das lesões localizadas em que se podem enquadrar os casos de conjuntivite alérgica canina.

Em medicina humana, a conjuntivite alérgica é concomitante com a dermatite atópica em 25%-45% dos adultos (de Bruin Weller et al. 2013) e 33% das crianças (Gradman and Wolthers 2006), percentagens semelhantes às descritas para a espécie canina (Scott 1981; Willemse and Van Den Brom 1983; Willemse 1984), que mostram existir uma relação entre as duas doenças. No entanto, de acordo com os resultados dos estudos para a conjuntivite alérgica canina, não existe uma relação entre a gravidade de ambas.

## **5. Proposta de score clínico para a conjuntivite alérgica canina**

Nos scores propostos em medicina humana o grau de conjuntivite alérgica é atribuído com base nos sinais clínicos apresentados e nos sintomas descrito pelo doente. Os sintomas incluem dificuldade na realização das atividades diárias como estudo/ trabalho ou desporto e alterações na visão como visão turva, entre outras situações que colocam em causa a qualidade de vida do doente. Após a avaliação dos sinais e sintomas, a conjuntivite alérgica é então classificada, na grande generalidade dos scores, em ligeira, moderada ou grave e quanto à persistência dos sinais e sintomas em intermitente ou persistente (Leonardi et al. 2012; O'Brien 2013; Sánchez-Hernández et al. 2015).

Até ao momento não existia nenhuma proposta semelhante em medicina veterinária.

No *score* para a conjuntivite alérgica canina proposto neste trabalho, a atribuição do grau qualitativo também dividido em 3 níveis de gravidade correspondendo a ligeiro, moderado e grave, foi baseado apenas na avaliação dos sinais clínicos existentes no momento do exame oftalmológico, dada a impossibilidade de avaliar sintomas ou alterações na realização de tarefas em cães como é feito em humanos. Também não foi considerada a persistência ou intermitência dos sinais clínicos na atribuição do *score*, contrariamente ao que sucede em alguns *scores* para a espécie humana (Leonardi et al. 2012).

O grupo de sinais clínicos a ser avaliado foi selecionado com base na literatura existente para a conjuntivite alérgica humana (Bielory 2000b; Bielory 2011; La Rosa et al. 2013; Takamura et al. 2017) e para a conjuntivite alérgica canina (Peña and Leiva 2008; Lourenço-Martins et al. 2011), que referem estes sinais clínicos como os mais prevalentes na população humana e canina. A tríade (hiperemia, quemose e prurido) já conhecida em medicina humana como uma forma fiável de descrever a conjuntivite alérgica humana (Bielory 2000b), provou também neste estudo a sua correlação com o *score* final e, portanto, com a gravidade da doença canina. Assim, a avaliação destes 3 sinais é fundamental na caracterização da conjuntivite alérgica canina. A importância da avaliação do envolvimento da córnea, apesar da sua prevalência ser bastante inferior aos restantes sinais clínicos, prende-se com a possibilidade deste sinal clínico estar relacionado com a maior gravidade e cronicidade do quadro clínico, assim como com possíveis alterações na capacidade visual do animal.

A correlação estatisticamente significativa entre o *score* quantitativo e qualitativo verificada suporta os limites definidos para os 3 níveis clínicos definidos, ou seja, pontuações entre 1 e 4 correspondem a quadros ligeiros, entre 5 e 9 a quadros moderados e os animais com pontuações superiores a 10 apresentam quadros graves de conjuntivite alérgica canina.

Em 2011, Lourenço-Martins et al. referiam a necessidade de critérios *standardizados* para a conjuntivite alérgica canina de forma a diminuir as diferenças por eles verificadas no diagnóstico entre diferentes especialidades médico-veterinárias. O objetivo da utilização do *score* clínico proposto é facilitar e uniformizar a atribuição de uma classificação aos quadros clínicos de conjuntivite alérgica canina para que uma situação classificada como moderada, por exemplo, reflita o mesmo grau de gravidade para diferentes médicos veterinários. Este tipo de classificação permite também orientar os clínicos na seleção da terapêutica adequada a cada cão que deve ser ajustada ao grau de gravidade do quadro clínico do doente, tal como proposto em medicina humana por Sánchez-Hernández et al. 2015 e

Dupuis et al. 2020. Por fim, tem a capacidade de facilitar e uniformizar a avaliação dos doentes em estudos clínicos.

É importante clarificar que o *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina deve ser utilizado para a caracterização da conjuntivite alérgica e não como método exclusivo para o seu diagnóstico, da mesma forma que o CADESI-04 permite a caracterização da gravidade lesional da dermatite atópica, mas não dispensa um processo adequado de diagnóstico clínico (Olivry et al. 2014) e que os *scores* na medicina humana são também aplicados apenas após a obtenção de uma história clínica sugestiva e da observação dos sinais e sintomas atribuídos à conjuntivite alérgica humana, reforçados pelos testes complementares adequados (Leonardi et al. 2012; Dupuis et al. 2020). Assim sendo, o *score* clínico proposto deve ser aplicado após um exame oftalmológico completo e após a realização dos exames complementares necessários em cada caso, que permitam a exclusão de diagnósticos diferenciais, pois a maioria dos diagnósticos diferenciais, pela semelhança dos sinais clínicos, seriam capazes de gerar uma pontuação neste *score* sem que se tratasse de um caso de conjuntivite alérgica canina.

Desta forma propomos que após um diagnóstico clínico com base na história clínica e sinais clínicos, eventualmente reforçado por provas alergológicas e/ou citologias/biópsias conjuntivais, seja aplicada a ficha clínica, que inclui o *score* clínico, apresentada no anexo VI deste trabalho.

## **6. Proposta terapêutica para a conjuntivite alérgica canina**

Para a conjuntivite alérgica humana diversas propostas terapêuticas têm surgido com base na gravidade do quadro clínico (ligeiro, moderado e grave) apresentado pelo doente (Leonardi et al. 2012; O'Brien 2013; Sánchez-Hernández et al. 2015; Takamura et al. 2017; Dupuis et al. 2020). É com base nestes protocolos terapêuticos que será elaborada a proposta para a espécie canina

Em todos os graus de conjuntivite alérgica canina é recomendada a evicção do alérgénio, quando este estiver identificado e a diminuição do contacto for possível de realizar.

O uso de compressas frias e a refrigeração de qualquer colírio utilizado parece contribuir para a redução do prurido (Peña and Leiva 2008). Assim, recomendamos que estas técnicas não farmacológicas também sejam utilizadas em todos os casos de CAC.

Os cães com alergia ocular sofrem alterações da composição e estabilidade da lágrima (Sebbag et al. 2019). Estas alterações incluem aumento da osmolaridade (Lourenço 2013) e diminuição da porção lipídica que é responsável por uma maior evaporação da lágrima (Moore 1990; Lemp et al. 2007). Assim sendo, propomos a utilização generalizada de uma lágrima artificial ou lubrificante ocular para manter a normal hidratação ocular e remoção de alérgenos que se possam acumular na superfície ocular, potenciando a reação alérgica. Sempre que o grau de prurido promova comportamentos persistentes que possam causar lesão das pálpebras ou da superfície ocular, deve ser utilizado um colar Isabelino (Peña and Leiva 2008).

Nos casos ligeiros, além das estratégias anteriores, propomos a utilização de um antialérgico tópico. Os antialérgicos de múltipla ação são neste momento considerados a 1ª linha no tratamento da conjuntivite alérgica humana (Varu et al. 2019), mas é possível recorrer a anti-histamínicos antagonistas dos recetores H1 ou estabilizadores da membrana dos mastócitos, tal como descrito em medicina humana (Leonardi et al. 2012). Apesar de não existirem estudos que comprovem a sua eficácia na espécie canina, na prática clínica estes fármacos parecem apresentar bons resultados (Peña and Leiva 2008). Recomendamos como opção terapêutica para a espécie canina o Cetotifeno (Zaditen®). Nos casos em que apenas o antialérgico não permita controlar os sinais clínicos, sobretudo o prurido, é possível utilizar um anti-inflamatório não esteroide tópico como o Diclofenac ou o Ceterolac. Estes fármacos já têm ação comprovada na redução de sinais clínicos agudos de conjuntivite alérgica humana (Ballas et al. 1993; Tauber et al. 1998).

Em quadros de conjuntivite alérgica moderada devem ser aplicadas as medidas não farmacológicas acompanhadas por colírios antialérgicos, preferencialmente os de múltipla ação, pois são os que apresentam melhores resultados nestes quadros em medicina humana (Sánchez-Hernández et al. 2015). No entanto, à semelhança do que acontece em humanos (Dupuis et al. 2020), estes animais provavelmente precisarão da aplicação tópica de um anti-inflamatório esteroide para garantir o controlo dos sinais clínicos, sobretudo em períodos de exacerbação dos sinais clínicos. Propomos que os corticosteroides devem ser utilizados por períodos curtos (máximo de 2-3 semanas) e sempre que possível com supervisão de um médico veterinário oftalmologista, dado os possíveis efeitos secundários desta medicação (Rankin 2013). Os cães que apresentem quadros moderados, principalmente se acompanhados por outras manifestações alérgicas como a dermatite atópica, devem ser considerados candidatos a imunoterapia específica, caso o alérgeno seja conhecido. Esta imunoterapia comprovou reduzir significativamente o score ocular em cães atópicos com conjuntivite alérgica num estudo anterior (Rico 2014).

Para os casos graves, além de tudo o que já foi proposto anteriormente, deve ser ponderado o recurso a imunomoduladores tópicos, de que é exemplo a Ciclosporina A e o Tacrolimus tópicos. A Ciclosporina A a nível tópico ocular demonstrou em humanos diminuir significativamente os sinais clínicos das formas graves, proliferativas e com envolvimento da córnea: KCV e KCA (Ozcan et al. 2007; Utine et al. 2010; Wan et al. 2013). De igual forma, também consideramos que possa ser uma ferramenta útil para a gestão de conjuntivite alérgica canina grave com envolvimento da córnea. O Tacrolimus revelou ser mais eficaz do que a Ciclosporina A no manejo da conjuntivite alérgica humana, mesmo em casos refratários aos corticosteroides, em doentes humanos com e sem dermatite atópica concomitante, mas foi detetada sensação de ardor e irritação ocular após a sua aplicação (Ohashi et al. 2010; Erdinest and Solomon 2014; Shoji et al. 2019).

Defendemos que devem sempre ser preferidas as formulações tópicas de todos os fármacos selecionados; o uso de terapêutica oral deve ser reservado para formas refratárias da doença ou concomitantes com outras manifestações alérgicas, como a dermatite atópica canina, que assim o exijam.

Os casos moderados e graves devem ser referenciados para o serviço de dermatologia, dado na nossa experiência clínica, a maioria destes animais apresentarem quadros de dermatite atópica concomitante com necessidade de tratamentos que podem incluir o maleato de oclacitinib (Apoquel®), lokivetmab (Cytoint ®), ciclosporina e corticosteroides orais, entre outros. Estes fármacos parecem contribuir para a melhoria do quadro oftalmológico de conjuntivite alérgica canina e permitem reduzir a frequência do tratamento tópico ocular em alguns casos.

## **7. Limitações do estudo**

A maior limitação ao desenvolvimento deste estudo, do qual resultou a proposta de *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina, é a falta de bibliografia em medicina veterinária que aborde a conjuntivite alérgica canina e faça a sua caracterização. Recentemente, alguns trabalhos contribuíram significativamente para um maior conhecimento da fisiopatologia da doença como é o caso dos artigos “*Selected cytokine expression in dogs with allergic conjunctivitis: Correlation with disease activity*” (Varandas et al. 2020) e “*Cytokine tear film profile determination in eyes of healthy dogs and those with inflammatory periocular and skin disorders*” (Martinez et al. 2020). No entanto, no que respeita ao tratamento e à caracterização clínica da conjuntivite alérgica canina, pouco tem

sido publicado e acrescentado à literatura existente. A ausência de outras propostas de *scores* clínicos ou outro tipo de classificações para a conjuntivite alérgica em medicina veterinária limitou a discussão da nossa proposta à comparação com o descrito em medicina humana.

Na análise estatística, sendo este um estudo retrospectivo, não foi possível colocar algumas questões que seria interessante ver respondidas. Não foi possível questionar os donos sobre o início dos sinais clínicos de conjuntivite alérgica e dermatite atópica, o que limitou a nossa análise no parâmetro relativo à idade de diagnóstico. Desta forma não foi possível averiguar um possível intervalo de idades para o aparecimento dos sinais de conjuntivite alérgica canina. Por fim, a atribuição pelos donos de um grau subjetivo ao grau de conjuntivite teria sido benéfica para avaliar a correlação do *score* clínico proposto com a gravidade do quadro clínico.

Seria benéfico para a validação do *score* proposto que todos os animais fossem avaliados por dois médicos veterinários, de forma independente em todos os parâmetros considerados neste estudo. A avaliação por parte destes médicos veterinários seria realizada de forma cega, ou seja, sem conhecer a história clínica do animal nem qualquer avaliação realizada anteriormente. Assim, seria possível aferir a variabilidade existente entre observações e reforçar a confiança na proposta apresentada neste trabalho.

Para validar o *score* proposto, além dos diferentes observadores “cegos” e da percepção dos donos, seria necessário selecionar marcadores de gravidade da doença, avaliar a resposta à terapêutica aplicando as grelhas propostas, entre outros critérios que não são aplicáveis num estudo retrospectivo.

Deste modo, a validação do *score* proposto não foi possível nos moldes em que foi desenvolvido este estudo, pois as formas pelas quais seria possível validá-lo não eram aplicáveis neste modelo de trabalho.

## **8. Perspetivas futuras**

Futuramente, a validação deste *score* deve ser um dos próximos passos a realizar na contribuição para o estudo da conjuntivite alérgica canina, visto ser um passo importante para que possa ser utilizado em clínica.

A definição de critérios de diagnóstico uniformes e simples, semelhantes aos existentes para a dermatite atópica canina e para a conjuntivite alérgica humana, permitirão

realizar avanços no diagnóstico destes cães, sobretudo por médicos veterinários não oftalmologistas, tal como referido anteriormente por Lourenço-Martins et al. 2011. A existência destes critérios permitirá a realização de mais diagnósticos, com classificação da gravidade dos sinais clínicos e adequação dos protocolos terapêuticos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida destes cães.

Seriam também extremamente úteis estudos que avaliassem a eficácia dos fármacos antialérgicos na espécie canina, assim como estudos que verificassem a adequação da terapêutica proposta a cada grau de conjuntivite alérgica, ou seja, que avaliassem a melhoria dos sinais clínicos após o tratamento que propomos para cada grau de doença.

São necessários estudos com amostragens maiores que permitam caracterizar melhor os sinais clínicos de conjuntivite alérgica quanto à prevalência, gravidade e tipo, assim como clarificar a sua relação com a idade, o sexo e a raça dos animais que apresentam esta doença alérgica.

A relação da gravidade da conjuntivite alérgica com a gravidade das lesões de dermatite atópica, caracterizada através do CADESI-03 e CADESI-04, também carece de esclarecimento. Não é conhecida a causa da ausência de correlação descrita entre estas duas variáveis, nem de que forma se relacionam, apesar de parecer existir uma relação. Estudos com recurso a escalas diferentes para a caracterização da dermatite atópica também poderiam auxiliar o esclarecimento desta relação. Trabalhos que permitam esclarecer esta ligação serão com certeza úteis no diagnóstico e tratamento dos cães atópicos.

A continuação dos estudos para a caracterização imunológica da conjuntivite alérgica vai, provavelmente, ajudar a responder a outras questões relacionadas com a fisiopatologia desta doença.

## Capítulo VI – Conclusão

Perante a reduzida literatura existente para a conjuntivite alérgica canina, é clara a necessidade de estudos que permitam estabelecer critérios de diagnóstico, uma melhor descrição dos quadros clínicos, incluindo a caracterização dos sinais clínicos, e que permitam definir recomendações para o tratamento destes cães.

O estudo estatístico desenvolvido no âmbito desta dissertação de mestrado permitiu verificar que os quadros de conjuntivite alérgica moderados são os mais frequentes e que a tríade: quemose, hiperémia e prurido, representa a composição mais frequente dos mesmos. A epífora e o corrimento ocular surgem em muitos dos cães com alergia ocular, geralmente associados à tríade. Por fim, a queratite é descrita num pequeno número de animais e, maioritariamente classificada como ligeira, no entanto parece estar correlacionada com quadros mais graves e crónicos de conjuntivite alérgica.

A grande maioria dos casos de conjuntivite alérgica em estudo são concomitantes com quadros de dermatite atópica, mas a gravidade destas duas manifestações alérgicas não se correlaciona, permanecendo a necessidade de esclarecer a relação entre estas duas doenças alérgicas.

Neste trabalho propusemos a consideração de um conjunto de 6 sinais clínicos a avaliar nos casos de CAC: a quemose, a hiperémia, o prurido, a epífora, o corrimento ocular e a queratite. Como forma de obter uma classificação da gravidade da doença, propusemos atribuir uma pontuação de 0 (ausente) a 3 (grave) a cada sinal clínico. Para obtenção de um *score* clínico, propusemos a conversão da pontuação obtida em três graus de CAC: grau ligeiro (0-4), moderado (5-9) ou grave (10-18).

Na proposta delineada os antialérgicos associados ao manejo não farmacológico são definidos como a 1ª linha no tratamento da conjuntivite alérgica canina, tal como na conjuntivite alérgica humana. Como fármacos de segunda linha surgem os corticosteroides tópicos e por último os imunomoduladores tópicos. A imunoterapia específica deve ser considerada nos quadros clínicos moderados e graves.

Tanto a proposta de *score* clínico para a conjuntivite alérgica canina como a proposta terapêutica elaborada com base nesse *score* carecem de validação futura.

O *score* clínico pretende colmatar a falta de critérios que permitam a caracterização da conjuntivite alérgica canina e facilitar o seu processo de diagnóstico e tratamento, à semelhança do descrito em medicina humana. Dada a inexistência de outros *scores* para a conjuntivite alérgica em medicina veterinária, à data de elaboração deste trabalho,



pretendemos contribuir desta forma para o estudo da conjuntivite alérgica canina, padronizando o diagnóstico, a classificação e a terapêutica. Esta proposta poderá também ser útil para os médicos veterinários não oftalmologista, possibilitando um maior número de diagnósticos desta doença e uma melhoria da qualidade de vida dos doentes com CAc.

## Bibliografia

- Abelson MB. 1990. Conjunctival Allergen Challenge. Arch Ophthalmol. 108(1):84. doi:10.1001/archopht.1990.01070030090035.
- Abelson MB, McLaughlin JT, Gomes PJ. 2011. Antihistamines in ocular allergy: Are they all created equal? Curr Allergy Asthma Rep. 11(3):205–211. doi:10.1007/s11882-011-0188-5.
- Abelson MB, Paradis A, George MA, Smith LM, Maguire L, Burns R. 1990. Effects of Vasocon-A in the Allergen Challenge Model of Acute Allergic Conjunctivitis. Arch Ophthalmol. 108(4):520–524. doi:10.1001/archopht.1990.01070060068051.
- Abelson MB, Smith L, Chapin M. 2003. Ocular Allergic Disease: Mechanisms, Disease Sub-types, Treatment. Ocul Surf. 1(3):127–149. doi:10.1016/S1542-0124(12)70140-4.
- Anderson DF, Macleod JDA, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST, Roche WR. 1997. Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leucocyte infiltration. Clin Exp Allergy. 27(9):1060–1066. doi:10.1111/j.1365-2222.1997.tb01258.x.
- Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JI, Holgate ST, Roche WR. 2001. The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines. Invest Ophthalmol Vis Sci. 42(5):995–1001.
- Apostolakis S, Papadakis EG, Krambovitis E, Spandidos DA. 2006. Chemokines in vascular pathology (review). Int J Mol Med. 17(5):691–701. doi:10.3892/ijmm.17.5.691.
- Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. 1993. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Surv Ophthalmol. 38:141–148. doi:10.1016/0039-6257(93)90038-9.

- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, et al. 2006. Dysfunctional Tear Syndrome. *Cornea*. 25(8):900–907. doi:10.1097/01.ico.0000214802.40313.fa.
- Berdy GJ, Berdy SS. 2009. Ocular allergic disorders: Disease entities and differential diagnoses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 9(4):297–303. doi:10.1007/s11882-009-0042-1.
- Berger WE, Granet DB, Kabat AG. 2017. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis in pediatric patients. *Allergy Asthma Proc*. 38(1):16–27. doi:10.2500/aap.2017.38.4003.
- Bhan AK, Fujikawa LS, Stephen Foster C. 1982. T-Cell Subsets and Langerhans Cells in Normal and Diseased Conjunctiva. *Am J Ophthalmol*. 94(2):205–212. doi:10.1016/0002-9394(82)90076-9.
- Bielory L. 2000a. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol*. 106(5):805–816. doi:10.1067/mai.2000.111029.
- Bielory L. 2000b. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 106(6):1019–1032. doi:10.1067/mai.2000.111238.
- Bielory L. 2010. Allergic Conjunctivitis and the Impact of Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 10(2):122–134. doi:10.1007/s11882-010-0087-1.
- Bielory L. 2011. Ocular Allergy. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med*. 78(5):740–758. doi:10.1002/msj.20291. <http://doi.wiley.com/10.1002/msj.20291>.
- Bielory L. 2012. Allergic conjunctivitis: The evolution of therapeutic options. *Allergy Asthma Proc*. 33(2):129–139. doi:10.2500/aap.2012.33.3525.

- Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. 2005. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 65(2):215–228. doi:10.2165/00003495-200565020-00004.
- Bielory L, Skoner DP, Blaiss MS, Leatherman B, Dykewicz MS, Smith N, Ortiz G, Hadley JA, Walstein N, Craig TJ, et al. 2014. Ocular and nasal allergy symptom burden in America: The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Allergy Asthma Proc*. 35(3):211–218. doi:10.2500/aap.2014.35.3750.
- Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MNC, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. 2015. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 26(2):95-e26. doi:10.1111/vde.12198.
- Bonini S. 2006. Allergic conjunctivitis: The forgotten disease. *Chem Immunol Allergy*. 91:110–120. doi:10.1159/000090247.
- Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith M, Bucci M. 1992. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 89(1):103–107. doi:10.1016/S0091-6749(05)80046-6.
- Bonini Sergio, Bonini Stefane, Vecchione A, Nairn DM, Allansmith MR, Balsano F. 1988. Inflammatory changes in conjunctival scrapings after allergen provocation in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 82(3 PART 1):462–469. doi:10.1016/0091-6749(88)90020-6.
- Bonini Stefano, Bonini Sergio, Bucci MG, Berruto A, Adriani E, Balsano F, Allansmith MR. 1990. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 86(6 PART 1):869–876. doi:10.1016/S0091-6749(05)80148-4.
- de Bruin Weller MS, Rockmann H, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CAFM. 2013. Evaluation of the adult patient with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 43(3):279–291. doi:10.1111/cea.12030. <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.12030>.

- Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. 2011. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Evidence-Based Child Heal.* 7(3):1041–1154. doi:10.1002/ebch.1851.
- Casimiro TFF. 2017. Caracterização do fenótipo do cão de água português com dermatite atópica canina [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa.
- Chigbu DGI. 2009. The pathophysiology of ocular allergy: A review. *Contact Lens Anterior Eye.* 32(1):3–15. doi:10.1016/j.clae.2008.07.003.
- Côrte-Real M. 2015. Expressão do gene da interleucina-10 na conjuntivite alérgica canina. [Dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de medicina veterinária, Universidade de Lisboa.
- Curtis CF. 2004. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Vet Dermatol.* 15(2):108–114. doi:10.1111/j.1365-3164.2004.00362.x.
- DeBoer DJ, Hillier A. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. *Vet Immunol Immunopathol.* 81(3–4):271–276. doi:10.1016/S0165-2427(01)00312-9.
- Dell DL, Griffin CE, Thompson LA, Griffies JD. 2012. Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Vet Dermatol.* 23(3):228-e47. doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01054.x.
- Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. 2020. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 16(1):5. doi:10.1186/s13223-020-0403-9.

Durham SR. 1998. The inflammatory nature of allergic disease. *Clin Exp Allergy, Suppl.* 28(6):20–24. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.0280s6020.x.

Dunham S, Wheeler D, Aleo M, Dupuis M, Beam J, Walters R, Dunkle W, Zhu Y, Rugg C, Bergeron L, Strietzel C, Leone B, Dunyak D, Humphrey W, Messamore J, Shelly J, Aeed P, Clare P, Brainbridge G, Greenwood K, Hardham J, Mccall R, Gonzales A, Martinon O. 2012. Efficacy of an anti-IgE monoclonal antibody in an allergen induced type I hypersensitivity model [abstract]. Theme: ALLERGY Plenary Session Abstracts; Thursday Morning, 26th July 2012. *Veterinary Dermatology*, 23 (Suppl. 1), p.2–104

Dunham S, Teel J, Bammert G, Fici G, Shelly J, Mccall R, Gonzales A, Martinon O, Humphrey W. 2014. Evaluation of anti-interleukin-31 monoclonal antibodies in a model of interleukin-31-induced pruritus in beagles dog [abstract]. Abstracts of the 27th Annual Congress of the ECVDESVD; 11–13 September 2014, Salzburg, Austria. *Veterinary Dermatology* 25, p.383-405

Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, Takamura E, Nakagawa Y, Nanba K, Fukushima A, et al. 2009. A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 25(4):365–371. doi:10.1089/jop.2008.0103.

Efron N, Morgan PB, Katsara SS. 2001. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 21(1):17–29. doi:10.1046/j.1475-1313.2001.00575.x.

Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. 2011. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 11(6):586–593. doi:10.1097/ACI.0b013e32834cb994.

Elhers WH, Donshik PC. 2008. Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 8(5):445–449. doi:10.1097/ACI.0b013e32830e6af0.

- Enríquez-De-Salamanca A, Bonini S, Calonge M. 2012. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 12(5):523–533. doi:10.1097/ACI.0b013e328357b488.
- Erdinest N, Solomon A. 2014. Topical immunomodulators in the management of allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 14(5):457–463. doi:10.1097/ACI.0000000000000089.
- Favrot C. 2009. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *Eur J Companion Anim Pract.* 19:219–222.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. 2010. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 21(1):23–31. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
- Featherstone HJ, Heinrich CL. 2013. Ophthalmic examination and diagnostic procedures part I: The eye examination and diagnostic procedures. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.533-546
- Featherstone HJ; Heinrich CL. 2013. Ophthalmic examination and diagnostics part II: ophthalmic diagnostic procedures. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.614-668
- Featherstone H, Scurrall E. 2015. Ocular sampling in the dog and cat. *In Pract.* 37(10):510–539. doi:10.1136/inp.h5720.
- Friedlaender MH. 2011. Ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 11(5):477–482. doi:10.1097/ACI.0b013e32834a9652.

- Frølund L, Durham SR, Calderon M, Emminger W, Andersen JS, Rask P, Dahl R. 2010. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 65(6):753–757. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02238.x.
- Gellat KN. 2014. Canine nasolacrimal duct and lacrimal secretor systems: Diseases and surgery. *Essentials of veterinary ophthalmology*. 3th ed. USA: John Wiley & Sons, Inc. p.186-199.
- Ghasemi H. 2017. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 00(00):1–14. doi:10.1080/09273948.2016.1277247.
- Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Faghihzadeh S. 2011. Roles of IL-8 in Ocular Inflammations: A Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 19(June):401–412. doi:10.3109/09273948.2011.618902.
- Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Owlia P. 2012. Roles of IL-10 in Ocular Inflammations: A Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 20(July):406–418. doi:10.3109/09273948.2012.723109.
- Giuliano EA. 2013. Diseases and surgery of the canine lacrimal secretor system. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.912-946
- Gomes PJ, Ousler GW, Welch DL, Smith LM, Coderre J, Abelson MB. 2013. Exacerbation of signs and symptoms of allergic conjunctivitis by a controlled adverse environment challenge in subjects with a history of dry eye and ocular allergy. *Clin Ophthalmol.* 7:157–165. doi:10.2147/OPTH.S38732.
- Gradman J, Wolthers OD. 2006. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol.* 17(7):524–526. doi:10.1111/j.1399-3038.2006.00429.x.



- Griffin CE, DeBoer DJ. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): Clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 81(3–4):255–269. doi:10.1016/S0165-2427(01)00346-4.
- Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. 1996. Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4+ T cells. *J Exp Med.* 184(1):19–29. doi:10.1084/jem.184.1.19.
- Hagen-Plantinga EA, Leistra MHG, Sinke JD, Vroom MW, Savelkoul HFJ, Hendriks WH. 2017. Measurement of allergen-specific IgG in serum is of limited value for the management of dogs diagnosed with cutaneous adverse food reactions. *Vet J.* 220:111–116. doi:10.1016/j.tvjl.2017.01.009.
- Halliwell R. 2006. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol.* doi:10.1016/j.vetimm.2006.08.013.
- Hendrix DVH. 2013. Diseases and Surgery of the canine conjunctiva and nictitating membrane. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.945-975.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. 2015. Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res.* 11(1):1–13. doi:10.1186/s12917-015-0515-5.
- Hill P, Rybníček J, Lau-Gillard P. 2010. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Vet Dermatol.* 21(5):450–455. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00881.x.
- Hillier A, DeBoer DJ. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary immunology and immunopathology.* 81 (2001) 289-304.

Holly FJ, Lemp MA. 1971. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res.* 11(2):239–250. doi:10.1016/S0014-4835(71)80028-3.

Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. 2004. Long-term Safety of Loteprednol Etabonate 0.2% in the Treatment of Seasonal and Perennial Allergic Conjunctivitis. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 30(1):10–13. doi:10.1097/01.ICL.0000092071.82938.46.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay S V., Zabel S, Rosychuk RAW, Mueller RS. 2010. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: A comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol.* 21(1):119–123. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x.

Johnston S. 2006. Designer drugs: the biologic therapies. Unsworth DJ, editor. *Clin Med (Northfield Il).* 6(4):337–343. doi:10.7861/clinmedicine.6-4-337.

Kari O, Saari KM. 2010. Updates in the treatment of ocular allergies. *J Asthma Allergy.* 3:149–158. doi:10.2147/JAA.S13705.

Lavach JD, Thrall MA, Benjamin MM, Severin GA. 1977. Cytology of normal and inflamed conjunctivas in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 170(7):722–7.

Lemp MA. 1970. The Precorneal Tear Film. *Arch Ophthalmol.* 83(1):89. doi:10.1001/archopht.1970.00990030091017.

Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pflugfelder SC, et al. 2007. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 5(2):75–92. doi:10.1016/s1542-0124(12)70081-2.

Leonardi A. 1999. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.*

77(228):21–23. doi:10.1111/j.1600-0420.1999.tb01167.x.

Leonardi A. 2002. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 21(3):319–339. doi:10.1016/S1350-9462(02)00006-X.

Leonardi A. 2005. In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 5(5):464–472. doi:10.1097/01.all.0000182539.45348.87.

Leonardi A. 2013. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res.* 117(July):106–117. doi:10.1016/j.exer.2013.07.019.

Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. 1993. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin test, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye.* 7 (Part 3):461–464.

Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. 2012. Ocular allergy: Recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 67(11):1327–1337. doi:10.1111/all.12009.

Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, DePaoli M, Secchi AG, Plebani M. 2000. Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am J Ophthalmol.* 129(2):151–158. doi:10.1016/S0002-9394(99)00295-0.

Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. 1995. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy.* 50(7):610–613. doi:10.1111/j.1398-9995.1995.tb01209.x.

Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL. 2006. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp*

Allergy. 36(6):777–784. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02499.x.

Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. 2007. Immunopathogenesis of ocular allergy: A schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 7(5):429–435. doi:10.1097/ACI.0b013e3282ef8674.

Leonardi S, Marchese G, Marseglia GL, La Rosa M. 2007. Montelukast in allergic diseases beyond asthma. *Allergy Asthma Proc*. 28(3):287–291. doi:10.2500/aap.2007.28.2955.

Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, Chelladurai Y SJ. 2013. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review- PubMed - NCBI. *AHRQ Comp Eff Rev*.(111).

Lourenço-Martins AM. 2010. Contribuição para o estudo da dermatite atópica na área metropolitana de Lisboa. [Tese de Doutoramento]. Lisboa: Faculdade de medicina veterinária - Universidade Técnica de Lisboa

Lourenço-Martins AM, Delgado E, Neto I, Peleteiro MC, Morais-Almeida M, Correia JHD. 2011. Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs. *Vet Ophthalmol*. 14(4):248–256. doi:10.1111/j.1463-5224.2011.00874.x.

Lourenço M do GMP de C. 2013. Avaliação da osmolaridade da lágrima em cães atópicos com conjuntivite alérgica. [Dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de medicina veterinária, Universidade de Lisboa.

Maggs DJ. 2013. Conjunctiva. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, editors. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; p.350-395.

Mantelli F, Lambiase A, Bonini S. 2009. A simple and rapid diagnostic algorithm for the detection of ocular allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 9(5):471–476.

doi:10.1097/ACI.0b013e3283303ea2.

Marsella R, Ahrens K, Sanford R. 2017. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Vet Dermatol*. DOI: 10.1111/vde.12500

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. 2006. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol*. 17(5):306–312. doi:10.1111/j.1365-3164.2006.00541.x.

Martinez PS, Pucheu CM, Liu CC, Carter RT. 2020. Cytokine tear film profile determination in eyes of healthy dogs and those with inflammatory periocular and skin disorders. *Vet Immunol Immunopathol*. 221(September 2019):1–6. doi:10.1016/j.vetimm.2020.110012.

Mendelsohn C, Rosenkrantz W, Griffin CE. 2006. Practical Cytology For Inflammatory Skin Diseases. *Clin Tech Small Anim Pract*. 21(3):117–127. doi:10.1053/j.ctsap.2006.05.004.

Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, Walters RR, Dunham SA. 2016. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 27(6):478-e129. doi:10.1111/vde.12376.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. 2013. Diagnostic Methods. *Small Animal Dermatology*. 7th ed. St. Louis: W.B. Elsevier; p. 57–107.

Mimura T, Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Yamamoto H, Aixinjueluo W, Amano S. 2011. Relation between total tear IgE and specific serum IgE in seasonal allergic conjunctivitis. *Cornea*. 30(7):790–795. doi:10.1097/ICO.0b013e3182000feb.

- Moore CP. 1990. Qualitative tear film disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 20(3):565–581. doi:10.1016/S0195-5616(90)50071-6.
- Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F, Demoly P, Helleboid L, Creuzot-Garcher C, Brémond-Gignac D. 2006. Le test de provocation conjonctival: Recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *J Fr Ophtalmol.* 29(7):837–846. doi:10.1016/s0181-5512(06)73857-8.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 136(7):2348–57.
- Mueller RS, Bettenay S V. 1996. Long-term Immunotherapy of 146 Dogs with Atopic Dermatitis - A Retrospective Study. *Aust Vet Pract.* 26:128.
- Murphy CJ, Samuelson DA, Pollock RVH. 2013. The eye. In: Evans HE, Lahunta A, editors. *Miller's anatomy of the dog.* 4th ed. St. Louis: Elsevier. p. 746-786.
- Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. 2008. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 38(2):329–337. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02894.x.
- Negre A, Bensignor E, Guillot J. 2009. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia* dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 20(1):1–12. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00721.x.
- Nesbitt GH. 1978. Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 172(1):55–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/624661>.
- Nichols B, Dawson CR, Togni B. 1983. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 24(5):570–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841003>.

Nivenius E, Montan PG, Chryssanthou E, Jung K, van Hage-Hamsten M, van der Ploeg I. 2004. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 34(5):725–730. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.1950.x.

Nomura K, Takamura E. 1998. Tear IgE concentrations in allergic conjunctivitis. *Eye*. 12(2):296–298. doi:10.1038/eye.1998.68.

O'Brien TP. 2013. Allergic conjunctivitis: An update on diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 13(5):543–549. doi:10.1097/ACI.0b013e328364ec3a.

Offiah I, Calder VL. 2009. Immune mechanisms in allergic eye diseases: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 9(5):477–481. doi:10.1097/ACI.0b013e3283303e2e.

Ofri R. 2017. Conjunctivitis in Dogs. *Clin Br.*(April):89–93. [accessed 2018 Sep 3]. [cliniciansbrief.com](http://cliniciansbrief.com).

Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, Namba K, Okamoto S, Shoji J, Takamura E, et al. 2010. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 26(2):165–173. doi:10.1089/jop.2009.0087.

Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. 2006. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 55(4):379–386. doi:10.2332/allergolint.55.379.

Olivry T, Bainbridge G. 2015. CLINICAL NOTES: Advances in Veterinary Medicine: Therapeutic Monoclonal Antibodies for Companion Animals. (March):1–4. [accessed 2019 Sep 15].

- Olivry T, Bizikova P. 2010. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol.* 21(1):32–41. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00761.x.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélud P. 2015. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 11(1):1–15. doi:10.1186/s12917-015-0514-6.
- Olivry T, DeBoer DJ, Prélud P, Bensignor E. 2007. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol.* 18(6):390–391. doi:10.1111/j.1365-3164.2007.00625.x.
- Olivry T, Mueller R, Nuttall T, Favrot C, Prélud P. 2008. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 19(3):115–119. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00668.x.
- Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB. 2014. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 25(2):77–86. doi:10.1111/vde.12107.
- Ousler GW, Workman DA, Torkildsen GL. 2007. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 29(4):611–616. doi:10.1016/j.clinthera.2007.03.017.
- Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. 2004. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen*



Pract. 54(503):451–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15186569>.

Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. 2007. Management of Severe Allergic Conjunctivitis With Topical Cyclosporin A 0.05% Eyedrops. Cornea. 26(9):1035–1038. doi:10.1097/ICO.0b013e31812dfab3.

P. Mishra G, Tamboli V, Jwala J, K. Mitra A. 2011. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 5(1):26–36. doi:10.2174/187221311794474883.

Paradis M, Villeneuve A. 1988. Efficacy of Ivermectin against Cheyletiella yasguri Infestation in Dogs. Can Vet J. 29(8):633–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17423097>.

Peña MT, Leiva M. 2008. Canine Conjunctivitis and Blepharitis. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 38(2):233–249. doi:10.1016/j.cvsm.2007.12.001.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, Roosje P, Gutzwiller MER, Wilhelm S, Pfister J, et al. 2008. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. Vet Dermatol. 19(3):150–155. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x.

Prokopich CL, Lee-Poyb M, Kimc H. 2018. Interprofessional Management of Allergic Conjunctivitis: A Proposed Algorithm for Canadian Clinical Practice. Can J Optom. 80(3):11–27.

Raditic DM, Remillard RL, Tater KC. 2011. ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 95(1):90–97. doi:10.1111/j.1439-0396.2010.01016.x.

Rankin A. 2013. Clinical pharmacology and therapeutics part 3: Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. Veterinary Ophthalmology. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.407-422

- Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F. 2013. Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 97:32–38. doi:10.1111/jpn.12045.
- Rico ASMV. 2014. Os testes de provocação conjuntival na avaliação da eficácia da imunoterapia alérgico-específica Rush na dermatite atópica canina. [Dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa.
- Romagnani S. 1995. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol*. 15(3):121–129. doi:10.1007/BF01543103.
- La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, Tomarchio S, Avitabile T, Reibaldi A. 2013. Allergic conjunctivitis: A comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr*. 39(1):1–8. doi:10.1186/1824-7288-39-18.
- Rosser EJ. 1993. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 203(2):259–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8407485>.
- Sabat R. 2010. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 21(5):315–324. doi:10.1016/j.cytogfr.2010.11.001.
- Samuelson DA. 2013. Ophthalmic Anatomy. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Editions. USA: Wiley-Blackwell. p.39-171.
- Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Benítez Del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, Fernández-Parra B, Merayo-Llodes J, Del Cuvillo A, Vega F, et al. 2015. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 25(2):94–106.
- Sano Y, Osawa H, Sotozono C, Kinoshita S. 1998. Cytokine expression during orthotopic corneal

allograft rejection in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 39(10):1953–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727419>.

Saridomichelakis M., Koutinas A., Gioulekas D, Leontidis L. 1999. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Vet Immunol Immunopathol.* 69(1):61–73. doi:10.1016/S0165-2427(99)00040-9.

Schnabl S, Bettenay SV, Dow K, Mueller RS. 2006. Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Record.* 158 : 81-85. doi: 10.1136/vr.158.3.81

Scott DW. 1981. Observations on canine atopy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 17:91–100.

Sebbag L, Allbaugh RA, Weaver A, Seo Y-J, Mochel JP. 2019. Histamine-Induced Conjunctivitis and Breakdown of Blood–Tear Barrier in Dogs: A Model for Ocular Pharmacology and Therapeutics. *Front Pharmacol.* 10(July):1–11. doi:10.3389/fphar.2019.00752.

Shoji J, Ohashi Y, Fukushima A, Miyazaki D, Uchio E, Takamura E, Fujishima H, Namba K, Kumagai N, Ebihara N, et al. 2019. Topical Tacrolimus for Chronic Allergic Conjunctival Disease with and without Atopic Dermatitis. *Curr Eye Res.* 44(7):796–805. doi:10.1080/02713683.2019.1600197.

Silverman J, Rust MK, Reiersen DA. 1981. Influence of Temperature and Humidity on Survival and Development of the Cat Flea, *Ctenocephalides Felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol.* 18(1):78–83. doi:10.1093/jmedent/18.1.78.

Singh K, Axelrod S, Bielory L. 2010. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol.* 126(4):778-783.e6. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.050.

- Singhal D, Sahay P, Maharana PK, Raj N, Sharma N, Titiyal JS. 2019. Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 64(3):289–311. doi:10.1016/j.survophthal.2018.12.001.
- Soparkar G, Patel P, Cockcroft D. 1993. Inhalant atopic sensitivity to grasshoppers in research laboratories. *J Allergy Clin Immunol*. 92(1):61–65. doi:10.1016/0091-6749(93)90038-H.
- Sousa CA, Marsella R. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Vet Immunol Immunopathol*. 81(3–4):153–157. doi:10.1016/S0165-2427(01)00297-5.
- Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. 2018. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol*. 29(6):489-e164. doi:10.1111/vde.12682.
- Stern ME, Siemasko K, Gao J, Duong A, Beauregard C, Calder V, Niederkorn JY. 2005. Role of Interferon- $\gamma$  in a Mouse Model of Allergic Conjunctivitis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 46(9):3239. doi:10.1167/iovs.05-0138.
- Takamura E, Uchio E, Ebihara N, Ohno S, Ohashi Y, Okamoto S, Kumagai N, Satake Y, Shoji J, Nakagawa Y, et al. 2017. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017. *Allergol Int*. 66(2):220–229. doi:10.1016/j.alit.2016.12.004.
- Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS, Laibovitz RA, Abelson MB, Betts JG, Koester JM, Gill D, Schaich L. 1998. A Multicenter Comparison of the Ocular Efficacy and Safety of Diclofenac 0.1% Solution with that of Ketorolac 0.5% Solution in Patients with Acute Seasonal Allergic Conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 14(2):137–145. doi:10.1089/jop.1998.14.137.
- Tizard IR. 2004. Cytokines and the Immune system. *Veterinary Immunology: An introduction*. 7th ed. St. Louis: Saunders; p.133-144

Tizard IR. 2013. Innate Immunity: Proinflammatory and Antimicrobial Mediators. *Veterinary Immunology*. 9th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; p. 21-29

Tizard IR. 2013. Type I Hypersensitivity. *Veterinary Immunology*. 9th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; p.326-345

Uttine CA, Stern M, Akpek EK. 2010. Clinical Review: Topical Ophthalmic Use of Cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*. 18(5):352–361. doi:10.3109/09273948.2010.498657.

Varandas C, Cartaxeiro C, Lourenço AM, Delgado E, Gil S. 2020. Selected cytokine expression in dogs with allergic conjunctivitis: Correlation with disease activity. *Res Vet Sci*. 130:33–40. doi:10.1016/j.rvsc.2020.02.009.

Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Musch DC, Mah FS, Dunn SP. 2019. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 126(1):P94–P169. doi:10.1016/j.ophtla.2018.10.020.

Villani E, Rabbio G, Nucci P. 2018. Ocular allergy as a risk factor for dry eye in adults and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 18(5):398–403. doi:10.1097/ACI.0000000000000471.

Wakamatsu TH, Tanaka M, Satake Y, Dogru M, Fukagawa K, Igarashi A, Fujishima H. 2011. Eosinophil cationic protein as a marker for assessing the efficacy of tacrolimus ophthalmic solution in the treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 17:932–8.

Wan KH-N, Chen LJ, Rong SS, Pang CP, Young AL. 2013. Topical Cyclosporine in the Treatment of Allergic Conjunctivitis. *Ophthalmology*. 120(11):2197–2203. doi:10.1016/j.ophtla.2013.03.044.

Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. 2011. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet*

Dermatol. 22(2):143–149. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x.

Willemse A. 1984. Canine atopic disease: investigations of eosinophils and the nasal mucosa. *Am J Vet Res.* 45(9):1867–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6497145>.

Willemse A, Van Den Brom WE. 1983. Investigations of the symptomatology and the significance of immediate skin test reactivity in canine atopic dermatitis. *Res Vet Sci.* 34(3):261–265. doi:10.1016/S0034-5288(18)32221-5.

Willemse T. 1986. BSAVA Education Committee Commissioned Article. *J Small Anim Pract.* 27(11):771–778. doi:10.1111/j.1748-5827.1986.tb02119.x.

Williams PB, Sheppard JD. 2005. Omalizumab: A future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opin Biol Ther.* 5(12):1603–1609. doi:10.1517/14712598.5.12.1603.

Wittich FW. 1941. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. *J Allergy.* 12(3):247–251. doi:10.1016/S0021-8707(41)80008-2.

Yamagami S, Ebihara N, Amano SYS. 2005. Chemokine receptor gene expression in giant papillae of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis.* 11:192–200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788997>.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. 2002. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol.* 13(2):89–102. doi:10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x.



## Anexo I – Caracterização da Amostra

<b>Raça</b>	<b>Idade (Anos)</b>	<b>Sexo</b>
Yorkshire Terrier	8	M
Fox Terrier	6	M
Indefinida	2	M
Labrador	7	M
Cocker Spaniel	5	F
Cruzado Fox Terrier	6	M
Bouledogue Francês	6	M
Shih Tzu	3	F
Golden Retriever	5	F
Cocker Spaniel	4	F
Cruzado Labrador/Perdigueiro	3	M
Yorkshire Terrier		F
Bouledogue Inglês	4	M
Bouledogue Francês	2	M
Indefinida	8	M
Indefinida	6	F
Cavalier King Charles	8	F
Cruzado Collie		F
Cocker Spaniel	9	F
Labrador	7	M
Labrador	3	M
Cruzado WHWT	4	M
American Staffordshire	3	M
Labrador	6	F
Bullmastif	3	M
Pug	5	F
Pastor Alemão	5	F
Pug	1	M
Pitbull	2	M
Labrador	6	F
Labrador	2	F
Indefinida	7	M
Bulldog Inglês		M
Cruzado Caniche	4	M
Rafeiro Alentejano	4	M
Indefinida	9	F
Indefinida	7	F
Labrador	8	M
Labrador	3	M
Cavalier King Charles	10	M
Cão de Água Português	3	M



<b>Raça</b>	<b>Idade (Anos)</b>	<b>Sexo</b>
Labrador	13	M
Yorkshire Terrier	3	M
Cruzado Labrador	6	M
Indefinida	8	F
Basset Hound	5	M
Indefinida	1	F
Weimaraner	2	F
Indefinida	2	F
Labrador	1	F
Labrador	1	M
Indefinida	11	F
Labrador	4	M
Beagle	7	F
American Staffordshire	1	M
Golden Retriever	11	M
Yorkshire Terrier	2	F
Golden Retriever	6	F
Springer Spaniel	5	F
Boxer	1	F
Bouledogue Inglês	3	M
Shih Tzu	10	M
Labrador Retriever	2	M
Weimaraner	1	M
Weimaraner	0,9	F
Labrador Retriever	4	F
Weimaraner	6	F
Fox Terrier	10	F
Boxer	1	F
Indefinida	5	F
Bouledogue Inglês	5	M
Cocker Spaniel	8	F
Cocker Spaniel	3	F
Labrador	9	F
Dogue de Bordéus	5	M
Shih Tzu	8	M
Shih Tzu	5	F
Weimaraner	9	F
Indefinida	12	M
Bouledogue Francês	1	F
Cruzado American Staffordshire Terrier	5	F
Bouledogue Inglês	2	F
Boxer	2	M
Pastor Alemão	2	F

<b>Raça</b>	<b>Idade (Anos)</b>	<b>Sexo</b>
Indefinida	2	F
Border Collie	5	F
Cão de Água Português	4	F
Yorkshire Terrier	2	M
Bouledogue Francês	2	M
Pug	8	M
Labrador		M
Pug	3	F
Bouledogue Inglês	4	F
Weimaraner	7	M
Bouledogue Francês	2	M
Shih Tzu	4	M
Indefinida	5	F
Pincher	8	F
Bouledogue Francês	3	M
Yorkshire Terrier	5	F
Golden Retriever	6	M
Indefinida	4	M
Bouledogue Francês	3	M
Indefinida	4	M
Bouledogue Inglês	2	F
Cocker Spaniel	4	M
Perdigueiro Português	6	F
Indefinida	12	M
Shih Tzu	8	F
Bouledogue Francês	1	M
Lulu da Pomerânia	0,8	F
Indefinida	9	M
Indefinida	3	M
Indefinida	1	F
Shih Tzu	5	F
Cruzado Caniche	8	M
Indefinida	1	F
Shih Tzu	7	M
Bouledogue Francês	1	M
Shih Tzu	1	M
WHWT	4	F
Indefinida	9	M

## Anexo II – Avaliação dermatológica

	CADESI	CADESI Qualitativo	Score cabeça
CADESI 03	50	Ligeiro	4
	77	Moderado	13
	105	Moderado	75
	20	Ligeiro	1
	46	Ligeiro	8
	53	Ligeiro	13
	153	Grave	24
	253	Grave	57
	319	Grave	31
	60	Moderado	22
	80	Moderado	20
	74	Moderado	15
	138	Grave	17
	72	Moderado	20
	268	Grave	23
	2	Ausente	0
	13	Ausente	2
	27	Ligeiro	6
	72	Moderado	4
	118	Grave	15
	85	Moderado	8
	30	Ligeiro	6
	29	Ligeiro	21
	62	Moderado	2
	97	Moderado	8
	190	Grave	66
	42	Ligeiro	24
	37	Ligeiro	10
	123	Grave	13
	115	Moderado	4
	103	Moderado	9
	38	Ligeiro	16
	117	Moderado	21
	148	Grave	24
	24	Ligeiro	0
	33	Ligeiro	4
	40	Ligeiro	20
	126	Grave	15
	32	Ligeiro	4
	119	Moderado	20
	96	Moderado	11

	130	Grave	20
	12	Ausente	0
	75	Moderado	31
	53	Ligeiro	16
	120	Grave	22
	59	Ligeiro	8
	350	Grave	31
	68	Moderado	16
	179	Grave	15
	50	Ligeiro	6
	57	Ligeiro	20
	48	Ligeiro	13
	81	Moderado	10
	26	Ligeiro	77
	91	Moderado	1
	70	Moderado	6
	94	Moderado	8
	35	Ligeiro	8
	65	Moderado	10
<b>CADESI 04</b>	36	Moderado	2
	41	Moderado	4
	35	Moderado	3
	4	Ausente	0
	15	Ligeiro	4
	8	Ausente	1
	0	Ausente	1
	37	Moderado	2
	12	Ligeiro	0
	33	Ligeiro	3
	34	Ligeiro	2
	20	Ligeiro	3
	18	Ligeiro	4
	33	Ligeiro	2
	49	Moderado	1
	29	Ligeiro	3
	49	Moderado	4
	44	Moderado	0
	25	Ligeiro	5
	46	Moderado	2
	43	Moderado	2
	30	Ligeiro	3
	39	Moderado	4
	28	Ligeiro	4
	26	Ligeiro	4
	26	Ligeiro	3

	23	Ligeiro	3
	13	Ligeiro	4
	43	Moderado	4
	29	Ligeiro	3
<b>CADESI 03</b>	55	Ligeiro	2
	80	Moderado	3
	99	Moderado	4
	108	Moderado	2
	108	Moderado	1
	71	Moderado	3
	79	Moderado	4
	12	Ausente	0
	107	Moderado	5
	86	Moderado	2
	69	Moderado	2
	74	Moderado	3
	341	Grave	4
	128	Grave	4
	208	Grave	4
	85	Moderado	3
	83	Moderado	3
	106	Moderado	4
	154	Grave	4
	109	Moderado	3
<b>CADESI 04</b>	18	Ligeiro	
	22	Ligeiro	
	16	Ligeiro	
	18	Ligeiro	
	40	Moderado	
	10	Ligeiro	
	16	Ligeiro	
	13	Ligeiro	
	11	Ligeiro	
	24	Ligeiro	
	48	Moderado	
	19	Ligeiro	

### Anexo III – Avaliação oftalmológica

Prurido OD	Prurido OS	Hiperemia OD	Hiperemia OS	Epífora OD	Epífora OS
2	2	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	2	2	1	1
0	0	1	1	1	1
1	1	1	1	2	2
3	3	3	3	1	1
1	1	2	2	0	0
3	3	2	2	0	0
2	2	0	0	0	0
0	0	2	2	2	2
0	0	1	1	0	0
1	1	2	2	1	1
3	3	2	2	2	2
2	2	1	1	2	2
1	1	0	0	1	1
1	1	1	1	3	3
1	1	2	2	1	1
2	2	2	2	0	0
2	2	0	0	1	1
2	2	2	2	0	0
2	2	1	1	0	0
3	3	2	2	2	2
2	2	2	2	1	1
0	0	1	1	0	0
1	1	0	0	1	1
2	2	1	1	1	1
3	3	1	1	1	1
1	1	1	1	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	1	1	0	0
1	1	1	1	2	2
2	2	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
0	0	1	1	1	1
0	0	2	2	0	0
3	3	1	1	1	1
0	0	1	1	0	0
0	0	2	2	0	0
3	3	2	2	1	1
0	0	1	1	0	0
0	0	1	1	0	0

Prurido OD	Prurido OS	Hiperemia OD	Hiperemia OS	Epífora OD	Epífora OS
1	1	1	1	1	1
0	0	1	1	0	0
2	2	1	1	0	0
1	1	1	1	0	0
1	1	1	1	2	2
3	3	2	2	1	1
3	3	2	2	2	2
2	2	3	3	2	2
1	1	2	2	0	0
0	0	1	1	0	0
2	2	2	2	1	1
2	2	1	1	1	1
1	1	1	1	0	0
1	1	1	1	0	0
1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	0	0
0	0	0	0	0	0
1	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	2	2
3	3	3	3	3	3
2	2	3	3	1	1
3	3	3	3	1	0
2	2	3	3	0	0
2	2	3	3	1	1
1	1	3	3	1	1
1	1	2	2	2	2
2	2	3	3	1	1
2	2	2	2	1	1
3	3	0	0	3	3
0	0	2	0	3	3
1	1	0	0	2	2
1	1	0	0	2	2
0	1	0	0	3	3
0	0	1	1	3	3
1	1	0	0	2	3
0	0	0	0	2	3
0	0	0	0	2	2
0	0	1	1	2	2
0	0	1	0	3	3
2	1	0	0	3	3
0	0	0	0	2	1
1	1	0	0	2	3

Prurido OD	Prurido OS	Hiperemia OD	Hiperemia OS	Epífora OD	Epífora OS
1	0	2	2	1	1
0	0	0	0	2	2
1	1	0	0	2	1
2	1	0	0	2	2
0	0	0	0	3	3
1	2	0	0	3	3
2	2	3	3	0	0
2	2	3	2	0	0
2	2	2	3	2	2
1	1	3	3	1	1
2	2	2	1	2	1
3	3	2	2	1	1
3	3	2	3	3	3
2	2	1	2	0	0
3	3	3	3	3	3
1	1	2	2	0	0
2	2	2	2	1	1
2	2	2	2	1	1
3	3	2	2	1	1
3	3	3	3	2	2
2	2	2	2	1	1
1	1	3	2	1	1
2	2	2	2	1	1
2	2	2	2	1	1
2	2	2	2	1	1
1	1	2	1	2	2
1	1	2	2	2	2
2	2	1	2	0	0
1	1	2	2	0	0
3	3	2	2	0	0
3	3	2	2	0	0
3	3	2	2	0	0
1	1	2	2	0	0
1	1	2	2	2	2
3	3	2	2	0	0
1	1	2	2	2	2
1	1	3	3	1	1
0	0	2	2	2	2



Quemose OD	Quemose OS	Queratite OD	Queratite OS
1	1	0	0
2	2	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
1	1	0	0
3	3	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
0	0	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
2	2	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
0	0	2	2
1	1	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	1	1
1	1	0	0
1	1	3	3
2	2	2	2
1	1	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
1	1	1	1
1	1	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

0	0	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
1	1	0	0
1	1	0	0
2	2	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
1	1	0	0
0	0	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
3	3	2	0
2	2	0	0
2	2	0	0
3	3	0	0
2	2	0	0
2	2	1	1
1	2	1	1
0	0	0	0
3	3	0	0
0	0	0	0
3	3	0	0
3	3	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
3	3	0	0
3	3	1	0
2	2	1	1
2	3	0	0
2	2	0	0
3	3	0	0
2	2	0	0
3	3	0	0
2	2	0	0
1	2	0	1
1	1	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
3	2	0	1
3	3	0	0

2	2	3	3
1	2	0	1
3	2	0	0
2	3	0	0
0	1	0	0
1	0	0	0
2	2	0	0
1	2	0	0
2	2	0	0
2	2	2	0
1	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
3	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	1	0	0
2	2	0	0
2	3	0	0
2	1	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	1	1
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	0	0
2	2	1	1
2	2	1	1
2	2	0	0
1	1	0	0

Corrimento Ocular OD	Corrimento Ocular OS
0	0
0	0
0	0
1	1
2	2
3	3
3	3
2	2
0	0
3	3
1	1
1	1
1	1
1	1
1	1
0	0
1	1
1	1
0	0
1	1
0	0
0	0
1	1
1	1
1	1
1	1
1	1
1	1
0	0
0	0
1	1
1	1
1	1
0	0
1	1
0	0
0	0
1	1
1	1
1	1
1	1
0	0
0	0

0	0
1	1
1	1
1	1
1	1
0	0
0	0
0	0
1	1
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
1	1
1	1
0	0
2	2
0	0
1	1
1	1
0	0
1	1
1	1
0	0
1	1
2	2
0	0
3	3
0	0
0	0
0	0
1	2
2	2
0	0
0	0
1	1
0	0
0	0
2	2
1	1
0	0
1	1
1	1
3	3

2	2
2	2
0	0
1	1
1	1
0	0
1	1
1	2
0	0
2	2
0	0
1	1
1	1
1	1
1	1
2	2
2	2
1	1
2	2
1	2
1	1
0	0
1	1
0	0
1	1
1	1
2	2
0	0
0	1
1	1
1	1
0	0
0	0

## Anexo IV – Score Clínico para a conjuntivite alérgica canina

Score OD	Score OS	Score OU	Score Clínico
5	5	5	Moderado
8	8	8	Moderado
7	7	7	Moderado
3	3	3	Ligeiro
7	7	7	Moderado
13	13	13	Grave
7	7	7	Moderado
9	9	9	Moderado
3	3	3	Ligeiro
9	9	9	Moderado
2	2	2	Ligeiro
6	6	6	Moderado
10	10	10	Grave
7	7	7	Moderado
3	3	3	Ligeiro
5	5	5	Moderado
7	7	7	Moderado
5	5	5	Moderado
3	3	3	Ligeiro
5	5	5	Moderado
4	4	4	Ligeiro
8	8	8	Moderado
7	7	7	Moderado
3	3	3	Ligeiro
3	3	3	Ligeiro
7	7	7	Moderado
7	7	7	Moderado
3	3	3	Ligeiro
0	0	0	Ligeiro
2	2	2	Ligeiro
6	5	5,5	Moderado
9	9	9	Moderado
11	11	11	Grave
3	3	3	Ligeiro
4	4	4	Ligeiro
6	6	6	Moderado
2	2	2	Ligeiro
5	5	5	Moderado
9	9	9	Moderado
4	4	4	Ligeiro
3	3	3	Ligeiro

Score OD	Score OS	Score OU	Score Clínico
5	5	5	Moderado
1	1	1	Ligeiro
3	3	3	Ligeiro
2	2	2	Ligeiro
6	6	6	Moderado
8	8	8	Moderado
10	10	10	Grave
10	10	10	Grave
4	4	4	Ligeiro
2	2	2	Ligeiro
7	7	7	Moderado
6	6	6	Moderado
2	2	2	Ligeiro
3	3	3	Ligeiro
2	2	2	Ligeiro
2	2	2	Ligeiro
0	0	0	Ligeiro
8	8	8	Moderado
9	9	9	Moderado
13	11	12	Grave
13	13	13	Grave
8	8	8	Moderado
11	10	10,5	Grave
8	8	8	Moderado
9	9	9	Moderado
8	9	8,5	Moderado
6	6	6	Moderado
9	9	9	Moderado
6	6	6	Moderado
11	11	11	Grave
8	6	7	Moderado
8	8	8	Moderado
5	5	5	Moderado
6	7	6,5	Moderado
8	7	7,5	Moderado
7	9	8	Moderado
6	8	7	Moderado
4	4	4	Ligeiro
6	6	6	Moderado
7	6	6,5	Moderado
8	7	7,5	Moderado
4	3	3,5	Ligeiro
6	9	7,5	Moderado



Score OD	Score OS	Score OU	Score Clínico
6	5	5,5	Moderado
4	4	4	Ligeiro
6	5	5,5	Moderado
8	6	7	Moderado
9	9	9	Moderado
11	12	11,5	Grave
6	7	6,5	Moderado
8	6	7	Moderado
9	11	10	Grave
6	7	6,5	Moderado
7	4	5,5	Moderado
9	9	9	Moderado
10	13	11,5	Grave
5	6	5,5	Moderado
15	13	14	Grave
5	6	5,5	Moderado
8	8	8	Moderado
8	8	8	Moderado
10	9	9,5	Grave
11	11	11	Grave
9	9	9	Moderado
9	8	8,5	Moderado
6	5	5,5	Moderado
9	9	9	Moderado
8	10	9	Moderado
8	6	7	Moderado
7	7	7	Moderado
6	7	6,5	Moderado
5	5	5	Moderado
8	8	8	Moderado
9	9	9	Moderado
9	9	9	Moderado
5	5	5	Moderado
7	8	7,5	Moderado
9	9	9	Moderado
9	9	9	Moderado
7	7	7	Moderado
5	5	5	Moderado

## Anexo V – Ficha clínica para a conjuntivite alérgica canina

Nome: \_\_\_\_\_ Proprietário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de dermatite atópica: ☐ Não ☐ Sim, CADESI \_\_\_\_\_

Sinais oculares:

---

---

Início dos sinais: \_\_\_\_\_ Evolução: \_\_\_\_\_

Tratamentos prévios:

---

---

Exame oftalmológico:

	Olho Esquerdo	Olho Direito
Resposta de ameaça		
Reflexo palpebral		
Reflexo corneano		
Reflexo pupilar direto		
Reflexo pupilar indireto		
Teste de Shirmer		
PIO		
Fundoscopia		

**Score clínico da conjuntivite alérgica canina:**

Sinais Clínicos (0-3)	Olho Esquerdo	Olho Direito
Hiperémia conjuntival		
Quemose		
Prurido		
Epífora		
Corrimento ocular		
Queratite		
Score total		
Score médio		
Score clínico		

Quadro Clínico Ligeiro	Quadro Clínico Moderado	Quadro Clínico Grave
1-4	5-9	10-18

**Tratamento selecionado:**

---

---

**Data**

---

**Médico Veterinário**

---

